

Doporučení Pracovní skupiny dětské gastroenterologie a výživy ČPS pro diagnostiku a léčbu nespecifických střevních zánětů u dětí – doplněk k 1. vydání

Czech Working Group for Paediatric Gastroenterology and Nutrition guidelines for diagnostics and treatment of inflammatory bowel diseases in children – 1st edition update

J. Bronský¹, K. Beránková¹, Z. Černá², I. Čopová¹, D. Ďuricová^{3,4}, M. Durilová⁵, O. Hradský¹, E. Karásková⁶, K. Mitrová^{1,3}, J. Nevorál¹, L. Poš⁵, J. Schwarz², P. Szitányi⁷, R. Škába⁵, A. Šuláková⁸, J. Tuková⁷

¹ *Pediatrická klinika 2. LFUK a FN Motol, Praha*

² *Dětská klinika LFUK a FN Plzeň*

³ *Klinické a výzkumné centrum pro střevní záněty ISCARE I.V.F. a. s., Praha*

⁴ *Farmakologický ústav, 1. LFUK a VFN v Praze*

⁵ *Klinika dětské chirurgie 2. LFUK a FN Motol, Praha*

⁶ *Dětská klinika LFUP a FN Olomouc*

⁷ *Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LFUK a VFN v Praze*

⁸ *Klinika dětského lékařství LF OU a FN Ostrava*

Přehled kapitol

- | | | |
|---|--|--|
| 1. Enterální výživa | 5. Orofaciální postižení při IBD | 9. Chirurgická léčba UC |
| 2. Biologická léčba | 6. Diferenciální diagnostika u pacientů s podezřením na IBD manifestující se do 6 let věku | 10. Infekční komplikace a problematika vakcinace |
| 3. Farmakokinetické monitorování anti-TNF- α a thiopurinových metabolitů | 7. Primární sklerozující cholangitida a nespecifický střevní zánět (PSC-IBD) | 11. Komplikace medikamentózní léčby IBD |
| 4. Léčba pacientů s IBD neodpovídajících na běžnou medikamentózní terapii (refrakterní IBD) | 8. Perianální CD | 12. Anémie u IBD |
| | | 13. Orální kontracepce a prevence trombózy u IBD |

Úvod

Tento text slouží jako doplnění (update) k doporučeným postupům vydaným Pracovní skupinou pro dětskou gastroenterologii a výživu ČPS v roce 2012 (viz www.gastroped.cz) a vznikl z důvodu některých nových skutečností, které se objevily v odborné literatuře či v klinické praxi v posledních letech. Původní doporučení zůstávají

nadále v platnosti, pokud není uvedeno jinak. K některým tématům bylo třeba doplnit pouze dílčí informace, proto nebyl původní text přepisován, pouze je uveden doplněk či komentář ke kapitole (např. tematika enterální výživy). Některé kapitoly těchto doporučení se týkají více různých kapitol z doporučení původních (např. Biologická léčba). Pokud bylo třeba

původní text významně změnit či doplnit, je kapitola uvedena v těchto doporučeních v plném znění (např. kapitola o refrakterních idiopatických střevních zánětech (IBD – inflammatory bowel diseases), Chirurgická léčba UC). Některé kapitoly nebyly součástí původních doporučení, a jsou tedy uvedeny zcela nově (např. PSC-IBD, Orální kontracepce a prevence trombózy).

1. Enterální výživa

1. Exkluzivní (výhradní, výlučná) enterální výživa (EEV) je první volbou při indukční léčbě luminálních aktivních forem Crohnovy nemoci (CD – Crohn's disease) a při léčbě relapsů. Parciální enterální

výživa (EV) není určena k indukci remise.

2. Tato doporučení upravují výpočet kalorické potřeby při podávání EEV.
3. Při zahájení EEV je třeba myslet na riziko refeeding syndromu (RS).
4. Ostatní doporučení týkající se EV zůstávají beze změn.

Tab. 1. Běžná potřeba živin (g) a energie (kcal) na kg tělesné hmotnosti a den u dětí.

Tab. 1. Daily nutrient and energy requirement per kg of body weight in children.

Věk (roky života)	Aminokyseliny (g)	Glukóza (g)	Tuk (g)	Energie (kcal)
1.	1,5–2,5	8–15	2–3	90–110
2.	1,5	12–16	2–3	80–100
3.–5.	1,5	12	1–2	60–80
6.–10.	1,0	10	1–2	50–70
10.–14.	1,0	8	1	50–60

Tab. 2. Denní potřeba tekutin (ml) a energie (kcal) v závislosti na tělesné hmotnosti (zjednodušený výpočet).

Tab. 2. Daily fluid and energy requirement per kg of body weight (simplified formula).

Tělesná hmotnost (TH; kg)	Denní potřeba tekutin/energie
1–10	100 ml (kcal)/kg
10–20	1 000 ml (kcal) + 50 ml (kcal) na každý kg nad 10 kg TH
nad 20	1 500 ml (kcal) + 20 ml (kcal) na každý kg nad 20 kg TH

Tab. 3. Výpočet BM u dětských pacientů s IBD pomocí Schofieldovy rovnice.

Tab. 3. Calculation of basal energy requirement in children with IBD using the Schofield formula.

Pohlaví	Věk (roky)	BM
dívky	3–10	$(16,97 \times TH) + (161,8 \times TV) + 371,2$
chlapci	3–10	$(19,6 \times TH) + (130,3 \times TV) + 414,9$
dívky	10–18	$(8,365 \times TH) + (465 \times TV) + 200$
chlapci	10–18	$(16,25 \times TH) + (137,2 \times TV) + 515,5$

BM – bazální metabolismus, TH – hmotnost v kg, TV – výška v m

Tab. 4. Výpočet bazální kalorické potřeby dle WHO/FAO.

Tab. 4. Estimation of basal caloric need according to WHO/FAO.

Pohlaví	Věk (roky)	REE
dívky	3–10	$(22,5 \times TH) + 499$
chlapci	3–10	$(22,7 \times TH) + 495$
dívky	10–18	$(12,2 \times TH) + 746$
chlapci	10–18	$(17,5 \times TH) + 651$

WHO/FAO – World Health Organization/Food and Agriculture Organization, TH – hmotnost v kg, REE – klidový výdej energie

1.1 Dávkování EEV

1.1.1 Možnosti výpočtu bazální kalorické potřeby

EEV se podává v množství, které kryje 120 % kalorické potřeby pacienta (orientačně uvedeno v tab. 1 a 2) pro umožnění růstu a hmotnostních přírůstků [1–4].

V případě nutnosti je možno kalorickou potřebu spočítat přesněji na základě výpočtu bazálního metabolismu (BM) nebo klidového výdeje energie (REE – resting energy expenditure). Dle doporučení Severoamerické společnosti pro dětskou gastroenterologii, hepatologii a výživu NASPGHAN (North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) [5] je pro výpočet BM u dětských pacientů s IBD nejpřesnější tzv. Schofieldova rovnice a je doporučeno ji používat tam, kde nelze BM objektivně změřit (tab. 3).

Pro výpočet bazální kalorické potřeby lze také použít výpočet dle WHO/FAO (World Health Organization/ Food and Agriculture Organization) (tab. 4) nebo Harris-Benedictovu rovnici (tab. 5). Skutečnou kalorickou potřebu u dětských pacientů s IBD však nejlépe predikuje Schofieldova rovnice [6].

1.1.2 Výpočet skutečné kalorické potřeby pacienta s IBD

Pro většinu pacientů postačí podávat 120 % kalorické potřeby vypočtené na základě BM či REE (viz výše) s tím, že je třeba zohlednit riziko možného RS (v tom případě je nástup kalorické zátky povolen – viz níže).

Dle aktivity a míry závažnosti onemocnění se však skutečná kalorická potřeba může pohybovat i výše až do 1,7násobku REE (tab. 6).

1.1.3 Maximální doporučené dávky

Vypočtenou dávku lze postupně navyšovat, pokud nedochází ke vzestupu hmotnosti pacienta a zlepšení jeho nutričního stavu, nebo u pacientů, kteří pociťují hlad. Cel-

ková denní dávka by však neměla překročit 1,7násobek vypočtené hodnoty (např. u pacienta hmotnosti 100 kg a výšky 1,85 m se jedná o cca 4 000 kcal denně). U adolescentů lze také použít maximální dávky používané v dospělém věku. Pro výpočet kalorické potřeby lze také použít aplikaci na www.gastroped.cz.

1.2 Refeeding syndrom

RS je charakterizován metabolickými komplikacemi spojenými se zahájením nutriční podpory (enterální nebo parenterální) u podvyživených pacientů [4]. Dominantním příznakem je hypofosfatemie vedoucí k hemolytické anémii, svalové slabosti a porušené kardiální funkci, což může být příčinou kardiálního selhání, hyperhydratace, arytmií až smrti.

RS se může vyskytnout u každého podvyživeného pacienta. Vysoké riziko představují stavy s chronickou kachexií v prvním týdnu výživové podpory. Ke snížení rizika rozvoje RS se doporučuje monitorace stavu výživy, hladin elektrolytů, hořčíku, fosfátu a hydratace ještě před zahájením nutriční podpory. Monitorace hladin elektrolytů, hořčíku, vápníku a fosfátu, močoviny a kreatininu se doporučuje po jejím zahájení denně, s kontrolou kardiální kompenzace (pulz, elektrokardiografie, echokardiografie). Iniciální enterální nutriční režim má představovat objemově i energeticky 75 % denních potřeb pacienta [4]. Při dobré toleranci je možné po 3–5 dnech iniciální režim postupně navyšovat. Výhodou jsou izokalorické preparáty (1 kcal/ml), které při frekventním podávání menších množství minimalizují objemovou zátěž.

Dodávka bílkovin začíná na 0,6–1 g/kg tělesné hmotnosti (TH) a den s postupným navýšením na 1,2–1,5 g/kg TH a den. Dále se doporučuje pravidelná kontrola vnitřního prostředí a dle výsledků případná denní substituce sodíku 1 mmol/kg, draslíku 4 mmol/kg, hořčíku 0,6 mmol/kg, fosfátu až

Tab. 5. Výpočet bazální kalorické potřeby dle Harris-Benedictovy rovnice.

Tab. 5. Estimation of basal energy requirement according to the Harris-Benedict formula.

Pohlaví	BM (kcal/den)
muži	$66,5 + 13,8 \times TH + 5,0 \times TV - 6,8 \times R$
ženy	$655 + 9,6 \times TH + 1,8 \times TV - 4,7 \times R$

BM – bazální metabolismus, TH – hmotnost v kg, TV – výška v cm, R – věk v letech

Tab. 6. Kalorická potřeba dle klidového energetického výdeje.

Tab. 6. Energy requirement according to resting energy expenditure.

REE × 1,3	dobře živěné dítě při klidové fyzické aktivitě, nízký–mírný stres, minimální chirurgický zákrok
REE × 1,5	normálně aktivní dítě při nízkém–mírném stresu, jakými jsou úraz, sepse, nádorové onemocnění, rozsáhlejší chirurgický zákrok nebo dítě s minimální aktivitou a malnutricí v období potřeby; catch-up růstu
REE × 1,7	aktivní dítě v období potřebného catch-up růstu, nebo aktivní dítě s významnou stresovou zátěží

REE – klidový výdej energie

1 mmol/kg i.v. a až 100 mmol/kg p.o. u dětí nad 5 let [4]. Je navíc nutné kontrolovat a korigovat hypokalcemii. Nezbývá také substituovat vitaminy a stopové prvky.

U pacientů s omezeným příjmem potravy delším než 5 dnů se doporučuje začít nutriční podporu na 50 % jejich denních potřeb po dobu alespoň 2 dnů a až následně stoupat do plných dávek při bedlivé monitoraci klinických a biochemických parametrů. Největší pozornost zasluhují pacienti s body mass indexem (BMI) pod 16, s nechtěnou ztrátou hmotnosti > 15 % za posledních 3–6 měsíců, s nízkým či nulovým příjmem potravy delším než 10 dnů a s nízkými hladinami draslíku, fosfátu a hořčíku iniciálně [4].

Obecně platí: čím více je pacient podvyživený, tím vyšší je riziko rozvoje RS po zahájení nutriční podpory.

2. Biologická léčba

1. Pro indukční a udržovací léčbu CD je u dětských pacientů schválen adalimumab (ADA) i infliximab (IFX). Obě léčiva lze použít i pro léčbu fistulující formy CD.

2. Účinnost ADA je vyšší u pacientů naivních k biologické léčbě (BL) než u pacientů, kteří dříve selhali na léčbě IFX.

3. V průběhu BL již není paušálně vyžadován pravidelný monitoring IGRA testem (Quantiferon, T-SPOT).

4. Biosimilární léčiva (BS) lze v pediatrii použít v indikacích schválených Evropskou lékovou agenturou (EMA) a Státním ústavem pro kontrolu léčiv (SÚKL). Preferováno je použití u pacientů naivních k BL. Switch u pacienta, který je v remisi na originální BL, se nedoporučuje. Důležitý je důsledný monitoring a hlášení nežádoucích účinků BS. O zahájení terapie BS rozhoduje ošetřující lékař.

5. Vedolizumab lze v pediatrii použít v režimu „off-label“ u dětských pacientů s ulcerózní kolitidou (UC) i CD, kteří selhali na IFX i ADA nebo uvedenou léčbu netolerují. Účinnost je pravděpodobně vyšší u UC než u CD a nástup účinku delší než u anti-TNF molekul.

6. S jinými preparáty BL jsou v pediatrii jen kazuistické zkušenosti.

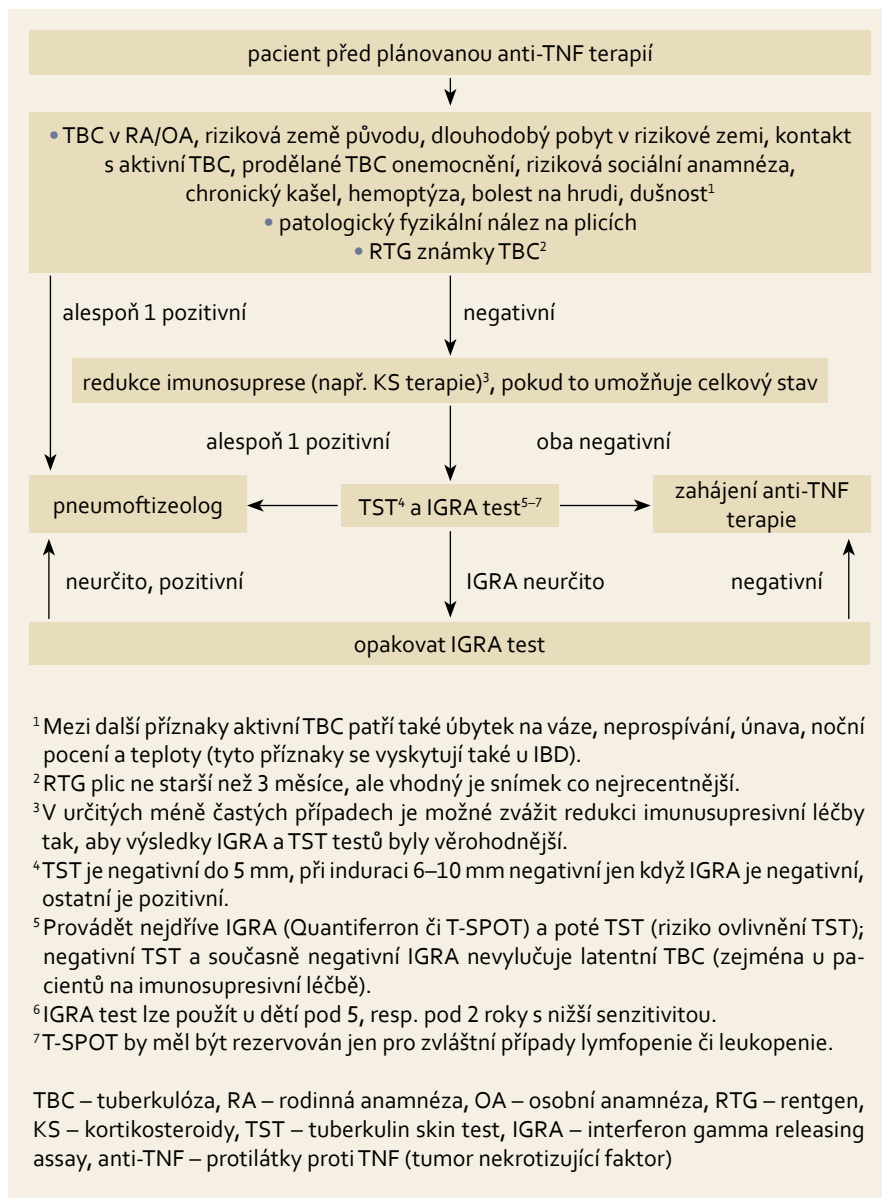


Schéma 1. Vyšetření rizika tuberkulózy před zahájením anti-TNF terapie.

Scheme 1. Assessment of the risk of tuberculosis before starting anti-TNF therapy.

7. U pacientů s těžkou akutní UC lze pro dosažení efektivních terapeutických hladin v rámci indukční fáze léčby opakovaně podat IFX ve vyšší dávce (až 10 mg/kg) a/nebo v kratším intervalu za současné monitorace hladin IFX.

Od vydání doporučení v roce 2012 došlo v BL u dětí k několika zásadním změnám. ADA byl oficiálně povolen k indukční a udržovací léčbě CD. V průběhu BL již není paušálně vyžadován pravidelný monitoring IGRA

testem (Quantiferon, T-SPOT), pokud tento test nebyl před léčbou pozitivní. Postup vyšetření rizika tuberkulózy (TBC) před zahájením anti-TNF léčby je uveden ve schématu 1 [7–11], případně lze orientačně použít i online kalkulačku na <http://www.tstin3d.com>.

Na trhu jsou nově BS, k jejichž použití u dětí vydala Evropská společnost pro dětskou gastroenterologii, hepatologii a výživu (ESPGHAN) stanovisko. U dětských pacientů jsou již zkušenosti s jinými druhy BL (vedolizumab, ustekinumab apod.).

2.1 ADA v léčbě CD u dětí

V roce 2012 byly publikovány výsledky studie IMAGINE, která prokázala účinnost a bezpečnost ADA u dětských pacientů s CD (n = 188, vstupní index aktivity CD u dětí (PCDAI) nad 30). Celkem 82,4 % pacientů odpovědělo na indukční terapii a 38,7 % ve skupině s vyšším dávkováním dosáhlo remise v týdnu 26 (56,9 % IFX naivních). Ve skupině s vyšším dávkováním byl v týdnu 26 statisticky významně vyšší efekt ve smyslu remise a v týdnu 52 ve smyslu odpovědi u IFX naivních pacientů narozdíl od pacientů dříve léčených IFX. Efekt vyššího dávkování ADA byl statisticky významně lepší u pacientů mladších 13 let a u těch, kde byla doba trvání onemocnění kratší než 3 roky. Efekt ADA byl patrný i u perianálních píštělí (ve skupině s vyšším dávkováním v týdnu 52 uzavření u 40 % pacientů a zlepšení u 40 % pacientů), ale tento efekt nebyl primárním cílem studie. ADA měl dobrý bezpečnostní profil [12].

Dle doporučení ECCO/ESPGHAN pro léčbu CD u dětí je pravděpodobně efektivita IFX i ADA u pacientů naivních k BL srovnatelná a má podobný bezpečnostní profil. Proto je možné těmto pacientům nabídnout jakýkoli z uvedených léků v závislosti na lokální dostupnosti, preferovaném způsobu aplikace, preferenci pacienta, ceně a lokálních doporučeních [1].

Dávkování ADA v rámci indukční a udržovací léčby, vyšetření před léčbou, monitoring v průběhu léčby, intenzifikace a indikace k ukončení terapie jsou uvedeny v původních doporučeních [13].

Kombinovanou terapii s imunosupresivní léčbou lze použít u ADA ve stejném režimu jako u IFX. I přesto, že není v pediatrii dostatek dat, v některých studiích u dospělých pacientů byl prokázán pozitivní efekt kombinované léčby.

Není dostatek dat o efektivitě IFX u pacientů, u kterých selhala léčba ADA. Přesto je v klinické praxi za-

hájení léčby IFX u těchto pacientů opodstatněné [14].

2.2 Biosimilární léčiva

BS jsou definována jako bioterapeutické produkty, které jsou podobné ve smyslu kvality, bezpečnosti a účinnosti již schválenému referenčnímu bioterapeutickému produktu [15,16].

V roce 2014 vstoupila na trh v ČR BS IFX. EMA a následně SÚKL byla schválena pro použití ve stejných indikacích jako originální IFX na základě extrapolace dat ze studií u dospělých pacientů s revmatologickými onemocněními. Výhodou BS by mohlo být celkové snížení ceny BL na trhu a možné navýšení počtu léčených pacientů. Vzhledem k tomu, že doposud jsou k dispozici pouze omezená data u dospělých pacientů s IBD [17–20] a ojedinelá data na malé skupině dětských pacientů ($n = 32$) zejména s CD [21], je třeba při použití BS zvláštní obezřetnost. Recentní systematické review u dospělých pacientů s IBD neprokázalo významné rozdíly v účinnosti ani bezpečnosti BS ve srovnání s originálním IFX [22]. Indikace schválené EMA a SÚKL je třeba respektovat, použití BS u dětí by však mělo být důsledně monitorováno (účinnost, bezpečnost, imunogenicita). Toto stanovisko je v souladu s recentním stanoviskem ESPGHAN [23].

Při použití BS je vzhledem k současným poznatkům možno akceptovat jejich nasazení u pacienta dosud naivního k BL. U pacientů, kteří jsou v remisi na léčbě originálním léčivem, není doporučeno terapii měnit (switch) ani zaměňovat (interchangeability). Rozhodnutí o použití BS by mělo být učiněno pouze ošetřujícím lékařem po předchozím souhlasu pacienta.

2.3 Ostatní BL

2.3.1 Anti-TNF molekuly

Golimumab

Golimumab je plně humanizovaná imunoglobulin G1 (IgG1) protilátka

proti TNF podávaná subkutánně. Její účinnost byla prokázána zejména ve studii PURSUIT a v současné době je povolena pro léčbu středně těžké a těžké UC u dospělých [24]. Dávkování u dospělých pacientů je 200 mg (týden 0 – T0), 100 mg (týden 2 – T2) a poté 50 mg každý měsíc (může být zvýšeno na 100 mg). Zatím není dostatek dat o účinnosti u těžké akutní kolitidy. V pediatrii není použití golimumabu oficiálně povoleno a jeho nasazení u pacienta, který selhal na předchozí anti-TNF léčbě, není opodstatněné. Limitované zkušenosti s použitím golimumabu u šesti dětských pacientů s CD neprokazují klinicky významnou efektivitu [25].

Certolizumab pegol

Certolizumab je pegylovaný, plně humanizovaný Fab-IgG1 fragment proti TNF. U dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou CD byla indukční a udržovací léčba tímto preparátem spojena s mírně lepší odpovědí na léčbu v porovnání s placebem, ale neovlivnila délku trvání remise [26]. Je oficiálně povolen pro léčbu středně těžké a těžké CD v některých zemích mimo EU (USA, Švýcarsko, Rusko, Srbsko). Podává se subkutánně v dávkách 400 mg (T0), 200 mg (T2) a poté 100 mg každý měsíc. Jeho účinnost byla prokázána také u pacientů, kteří dříve selhali na terapii IFX. Předpokládá se menší efekt na slizniční hojení kvůli chybění Fc fragmentu, který má efekt na regulační makrofágy v mukóze.

2.3.2 Antiintegrinové molekuly

Vedolizumab

Vedolizumab je plně humanizovaná IgG1 protilátka proti $\alpha 4\beta 7$ integrinovým molekulám na lymfocytech. Je selektivní a působí zejména v gastrointestinálním traktu (GIT). U dospělých pacientů se podává intravenózně v dávkách 300 mg (T0), 300 mg (T2), 300 mg (týden 6 – T6) a poté 300 mg každých 8 týdnů (v případě nedostatečné účinnosti možno zkrátit na

4 týdny). Jeho účinnost u středně a vysoce aktivní UC i CD byla prokázána studiemi GEMINI I–III, dlouhodobé sledování (LTS – long-term support) na dospělých pacientech (vč. těch, kteří selhali na anti-TNF léčbě) [27,28]. Dynamika účinnosti je pravděpodobně odlišná od anti-TNF molekul. Účinnost v indukční léčbě (T6) nemusí být srovnatelná s efektem anti-TNF, ale dlouhodobá účinnost v udržovací léčbě je velmi dobrá. Zatím není zcela objasněno, jaká je role konkomitantní imunosupresivní léčby v efektivitě vedolizumabu. Zdá se, že účinnost vedolizumabu je větší u UC než u CD (zejména u perianální formy a extraintestinálních manifestací). Je možné, že u CD bude nutné používat vyšších dávek a čas do dosažení remise bude delší. Vedolizumab má velmi dobrý bezpečnostní profil.

U dětí jsou s použitím vedolizumabu jen epizodické zkušenosti. U 23 dětských pacientů (15 CD, 8 UC, medián věku 14 let) byl podáván vedolizumab v dávkách 6 mg/kg (max. 300 mg). Remise v týdnu 6 bylo dosaženo u 56,5 % pacientů (u 88 % s UC a u 40 % s CD), v týdnu 14 u 57,1 % pacientů. V týdnu 14 bylo všech 14 pacientů s UC v remisi. Remise v týdnu 6 byla prediktorem remise v týdnu 14. Delší období od posledního podání anti-TNF bylo asociováno s vyšší mírou remise. Bezpečnostní profil léčiva byl dobrý [29]. Zlepšení na léčbě vedolizumabem bylo pozorováno i u 17 adolescentních pacientů (15 CD, 2 neklasifikovatelný IBD; věk 13–21 let) s těžkým průběhem onemocnění, kteří selhali na anti-TNF léčbě [30].

Vedolizumab lze v pediatrii použít v režimu off-label u dětských pacientů s UC i CD, kteří selhali na IFX i ADA nebo uvedenou léčbu netolerují.

Natalizumab

Natalizumab je plně humanizovaná monoklonální IgG4 protilátka proti $\alpha 4\beta 1$ integrinovým molekulám na B a T lymfocytech. Je účinná k na-

vození klinické odpovědi u pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní CD [31]. Je neselektivní a blokuje migraci T lymfocytů do střeva, ale i jiných orgánů, vč. centrálního nervového systému. Podávání natalizumabu bylo spojeno s výskytem nežádoucích účinků vč. progresivní multifokální leukoencefalopatie [32].

Další antiintegrinové molekuly

V současnosti probíhají klinické zkoušky BL blokujících adhezni molekul MAdCAM-1 a monoklonální protilátky proti $\beta 7$ [33]. U středně těžké a těžké UC u dospělých pacientů byl v randomizované kontrolované studii testován etrolizumab (anti- $\alpha E\beta 7$) v dávkách 100 mg v T0, T4 a T5 nebo 420 mg indukční dávky následované 300 mg v T2, T4 a T8 proti placebo [34]. V 10. týdnu léčby byli pacienti léčení etrolizumabem častěji v remisi než pacienti dostávající placebo (21 a 10 vs. 0 %). Je třeba další výzkum k potvrzení těchto dat a ověření dlouhodobého bezpečnostního profilu léčiva. Alicaforfen (inhibitor intracelulární adhezivní molekuly 1) se zdá účinný v léčbě distální UC a pouchitidy [33].

2.3.3 Ostatní biologické molekuly

Ustekinumab

Ustekinumab je monoklonální protilátka proti interleukinu 12 (IL-12) a IL-23. Primárně byl registrován k léčbě psoriázy [35]. Účinnost byla prokázána i v léčbě dospělých pacientů se středně a vysoce aktivní CD, kteří selhali na IFX [36]. V dětské populaci se již používá v léčbě psoriázy. U dětských pacientů s CD jsou kazuistické zkušenosti s dosud rozporupnými výsledky (klinická odpověď u cca poloviny pacientů) [37–39].

Tofacitinib

Tofacitinib je inhibitor JAK-kinázy, který je povolen k léčbě revmatoidní artritidy. Klinické studie ve fázi II poukazují na možnou účinnost u dospělých

pacientů s UC (vč. těch, kteří selhali na anti-TNF) [40].

Fontolizumab

Fontolizumab je plně humanizovaná protilátka proti IFN- γ . Byla testována u dospělých pacientů se středně a vysoce aktivní CD [41].

MEDI2070

MEDI2070 (selektivní inhibitor p19 IL-23) se také jeví jako efektivní u pacientů, kteří selhali na anti-TNF terapii. Bylo popsáno několik případů léčby analogem IL-1ra (Anakinra), studie na větším počtu pacientů ale nejsou známy. U podskupiny pacientů se závažnou formou CD neodpovídající na konvenční terapii je možné použití Sirolimu (inhibitor IL-2) jako záchranné léčby. Perorální léčba pomocí preparátu Mongersen (SMAD7 antisenseoligonucleotid) je otázkou budoucnosti.

Tato kapitola byla podpořena VZ FNM 64203/6001, GAUK 136215 a GAUK 246216.

3. Farmakokinetické monitorování anti-TNF- α a thiopurinových metabolitů

1. Terapeutické hladiny anti-TNF pozitivně korelují s krátkodobým i dlouhodobým klinickým a endoskopickým efektem anti-TNF terapie.
2. Farmakokinetické monitorování anti-TNF lze doporučit v případě primárně nedostatečné terapeutické odpovědi nebo sekundární ztráty odpovědi.
3. Průběžné monitorování hladiny anti-TNF a protilátek a úprava dávkování podle výsledků farmakokinetických parametrů nelze v současné době pro nedostatek dat doporučit.
4. S ohledem na transplacentární přenos anti-TNF protilátek je doporučováno měření hladin anti-

-TNF v krvi exponovaných novorozenců/kojenců v případě očkování živými vakcínami v prvním půlroce až roce života dítěte.

5. Využití měření metabolitů thio-purinů v klinické praxi k optimalizaci účinnosti léčby a prevenci nežádoucích účinků je zatím kontroverzní, a nelze ho proto všeobecně doporučit. Je potřeba dalších prospektivních kohortových a randomizovaných studií k průkazu přínosnosti tohoto postupu.

3.1 Farmakokinetické monitorování anti-TNF

Primární účinnost anti-TNF terapie se v klinické praxi u dospělých pacientů pohybuje kolem 71–89 % u pacientů s CD a 63–85 % u pacientů s UC [42–54]. Z toho vyplývá, že 10–30 % léčených na léčbu neodpovídá. Dalším problémem je sekundární ztráta primárně dobré účinnosti léčby [47,55–57]. Jedním z důvodů primárního nebo sekundárního selhání léčby mohou být farmakologické, farmakokinetické nebo farmakodynamické příčiny. Farmakokinetické příčiny mohou spočívat v nedostatečné koncentraci anti-TNF v krvi v důsledku tvorby protilátek proti léku (ATI – antibodies to IFX); vysoké aktivitě zánětu spojené s vysokou koncentrací TNF- α a následnou nadměrnou konzumpcí anti-TNF; nepříznivém katabolickém stavu vedoucím k degradaci bílkovin nebo v důsledku vysokých ztrát anti-TNF proteinů do lumen střeva při těžkém střevním zánětu [58–61]. V případě farmakodynamických příčin hraje roli pravděpodobně primární dominance mechanismu zánětu nezávislého na TNF nebo jeho změna v průběhu léčby [58–60].

V posledních letech bylo publikováno množství studií zaměřených na monitorování farmakokinetických parametrů anti-TNF terapie [62–68]. Ve většině prací se hladiny anti-TNF, s měřeními ATI nebo bez měření ATI, stanovovaly těsně před aplikací léčiva jako tzv. trough levels (TL). V současné

době není jednoznačně stanovena optimální terapeutická hladina anti-TNF preparátů a v jednotlivých studiích se podle použité detekční metody a terapeutického cíle pohybovala v rozmezí 0,5–5,5 µg/ml pro IFX a 2,8–5,9 µg/ml pro ADA [62–66,69–72].

Do současné doby publikované práce konzistentně prokázaly pozitivní vztah mezi hladinou anti-TNF a negativitou ATI a krátkodobým nebo dlouhodobým klinickým, biologickým (hladina C reaktivního proteinu (CRP)) a endoskopickým efektem léčby [62–68]. Nicméně až studie zkoumající efekt intenzifikace anti-TNF terapie u pacientů s nedostatečnou odpovědí nebo sekundárním selháním léčby prokázaly praktický přínos farmakokinetického monitorování v běžné klinické praxi [69,73,74]. Výsledkem většiny těchto studií bylo, že v případě primárně nedostatečné terapeutické odpovědi nebo sekundární ztráty odpovědi:

- a) je intenzifikace léčby stávajícím preparátem nejvíce účinná u pacientů s nízkou hladinou anti-TNF a negativitou ATI;
- b) pacienti s nízkou hladinou léku, avšak s přítomností ATI, nejvíce profitují ze změny anti-TNF preparátu, případně z převedení na léčbu s jiným mechanismem účinku;
- c) změna léčby na léčbu s jiným mechanismem účinku je neúčinnější v případě dostatečných/terapeutických hladin léku a negativních ATI [69,73,74].

Zatím nevyřešenou otázkou zůstává pravidelné farmakokinetické monitorování a úprava dávkování na základě hladin a výskytu ATI i u pacientů s dobrou odpovědí na terapii. Tímto problémem se zabývala belgická randomizovaná studie, která srovnávala dva režimy léčby IFX u pacientů s CD [71]. V prvním režimu byl IFX dávkován podle klinického stavu pacienta, ve druhém případě se dávkování řídilo primárně farmakokinetickými parametry

s cílem udržet hladinu (TL) IFX v rozmezí 3–7 µg/ml. Primární cíl (klinická a biologická remise (CRP ≤ 5mg/l) v 1. roce léčby) neprokázal benefit úpravy dávkování podle farmakokinetických parametrů (CD 54,9 vs. 62,6 %; $p = 0,35$; UC 87,8 vs. 83,8 %; $p = 0,75$). Nicméně, významným nálezem bylo, že pacienti ve skupině bez farmakokinetického monitorování měli v průběhu roku 2,5× vyšší riziko relapsu než pacienti, u kterých bylo toto měření prováděno pravidelně (RR 2,5; 95% CI 1,2–5,1; $p = 0,02$) [71].

Další oblastí, kde lze v současné době doporučit měření hladin anti-TNF, jsou novorozenci/kojenci matek léčených anti-TNF preparáty v průběhu těhotenství. IFX i ADA jsou IgG1 protilátky, které se od konce 2. trimestru aktivně přenášejí do oběhu plodu [75–77]. V závislosti na gestačním týdnu poslední aplikace léku a dávce a zralosti retikuloendoteliálního systému dítěte mohou přetrvávat v jeho oběhu až do 9. měsíce po narození, obvykle však vymizí v prvních 6 měsících života [75–77]. Stanovení hladiny anti-TNF v oběhu dítěte se doporučuje před případným očkováním živými vakcínami v průběhu prvního půl roku až roku života dítěte (rotavirus, TBC). Pokud toto měření není k dispozici, doporučuje se odložit očkování živými vakcínami na dobu alespoň po 6 měsících života kojence.

3.2 Monitorování thiopurinových metabolitů

Thiopuriny (azathioprin (AZA), 6-merkaptopurin) jsou důležitým imunosupresivem v léčbě IBD. AZA je proléčivo, které je konvertováno na merkaptopurin a následně přes několik metabolických pochodů na aktivní látku 6-thioguanin nukleotid (6-TGN), který zasahuje do metabolismu deoxyribonukleové kyseliny cestou antagonizace endogenních purinů [78]. Merkaptopurin je kromě této cesty kompetitivně konvertován enzymy xantinoxidázou na

thiomočovou kyselinu a thiopurin-metyltransferázu (TPMT) na 6-methylmerkaptopurin (6-MMP), který může být zodpovědný za hepatotoxicitu a jiné nežádoucí účinky [78]. Měření metabolitů thiopurinů se stalo v posledních několika letech předmětem zájmu klinického výzkumu s cílem optimalizovat efektivitu léčby a snížit riziko nežádoucích účinků. Dosavadní výsledky jsou však kontroverzní. Zatímco několik studií potvrdilo korelaci mezi hladinou 6-TGN a/nebo poměrem 6-MMP/6-TGN a klinickou účinností thiopurinů, případně prokázalo pozitivní efekt navýšení dávky thiopurinů na koncentraci 6-thioguanin (6-TG) a dosažení odpovědi, jiné studie neprokázaly žádný benefit monitorace metabolitů [79–82]. Tato inkonzistence výsledků může vyplývat z nejednotné metodologie měření metabolitů, různých definic účinnosti terapie a struktury studií. Je proto potřeba dalších hlavně prospektivních kohortových a randomizovaných kontrolovaných studií k ověření přínosu monitorování metabolitů thiopurinů v klinické praxi.

4. Léčba pacientů s IBD neodpovídajících na běžnou medikamentózní terapii (refrakterní IBD)

1. Refrakterní IBD je definováno jako onemocnění neodpovídající na medikamentózní terapii (vč. anti-TNF protilátek) schválenou pro léčbu CD, resp. UC u dětí.
2. U refrakterního onemocnění je vždy nutno myslet na možnost non-compliance pacienta k léčbě.
3. Dále je v diferenciální diagnostice nutno myslet na možnost infekční příčiny aktivity zánětu (*Clostridium difficile* a cytomegalovirus (CMV) u UC) nebo neoplazie.
4. Možností medikamentózní léčby refrakterního onemocnění je:
 - a) léčba pomocí kombinace antibiotik (ATB);

- b) „restart“ imunosupresivní terapie;
- c) volba některé z méně obvyklých forem terapie (jiné druhy BL nebo imunosupresivní léčby).

5. v selektovaných případech je nutno zvážit chirurgické řešení.

4.1 Compliance k léčbě a vyloučení infekce

Pravděpodobně nejčastější příčinou selhání dlouhodobé imunosupresivní terapie zejména u mladých dospělých a adolescentů je nízká compliance k léčbě [83–86]. V případě selhání terapie při dobré compliance pacienta by mělo být prvním krokem zhodnocení stavu onemocnění a vyloučení možné infekce (zejména *C. difficile*, CMV u UC) či neoplazie.

4.1.1 Refrakterní CD

Antibiotická terapie

Osmítýdenní perorální léčba azithromycinem a metronidazolem může být účinná při indukci klinické remise u lehké až středně těžké lumenální formy CD u dětí a mladých dospělých [87]. Ačkoli byl tento způsob léčby publikován primárně pro lehkou a středně těžkou formu onemocnění, lze jej zkusit aplikovat i u pacientů s těžkým, resp. refrakterním onemocněním. Dávkování azithromycinu je 7,5–10 mg/kg denně až do maximální dávky 500 mg 1× denně, po dobu 5 po sobě jdoucích dnů v týdnu po dobu 4 týdnů a následně 3× týdně po dobu 4 týdnů. Podává se současně s metronidazolem v dávce 15–20 mg/kg/den ve dvou dílčích dávkách, denně po dobu 8 týdnů.

Ostatní možnosti terapie

Tyto možnosti nejsou součástí běžných terapeutických postupů a chybí dostatek studií u dětských pacientů. Nejslibněji se v této oblasti jeví **nové preparáty BL**. Podrobnější informace jsou uvedeny v kapitole 2. Biologická léčba.

Použití cyklosporinu A (CsA), takrolimu, mykofenolátu a thalidomidu by

vzhledem k potenciální toxicitě těchto imunosupresiv mělo být vyhrazeno pro případy, kdy selhala veškerá běžná medikamentózní léčba a pacient není vhodným kandidátem chirurgické léčby.

Dosud publikované studie neprokázaly význam perorálního CsA (v průměrné dávce 8,2 mg/kg) v léčbě chronické aktivní CD [88]. Klinický význam takrolimu (0,15–0,29 mg/kg/den *per os*) byl popsán u pacientů s CD s postižením tenkého střeva nebo perianálním onemocněním a může být indikován i jako „bridge“ k dlouhodobé léčbě [89]. Nežádoucí účinky takrolimu mohou být ovlivněny snížením dávky. U pacientů s nefistulující perianální formou onemocnění je možné bezpečně podávání 0,1% lokálního takrolimu ve formě masti [90]. Mykofenolát mofetil může být alternativní imunosupresivní terapií u pacientů s CD. Dle studií se doporučuje dávka 2 g/den po dobu 6–12 měsíců [91].

Thalidomid se zdá být účinný v indukci dlouhodobé remise u dětí a dospívajících s těžkou formou IBD [92,93]. Ke klinicky významným nežádoucím účinkům spojeným s užíváním thalidomidu patří hluboká žilní trombóza (VTE – venous thromboembolism) a plicní embolie, periferní neuropatie, závažné kožní reakce zahrnující Stevens-Johnsonův syndrom a toxickou epidermální nekrolýzu, synkopa, bradykardie a závratě. Neuropatie je hlavním nežádoucím účinkem, ale rozvoj je závislý na kumulativní dávce. V prevenci rozvoje nežádoucích účinků je důležitá pravidelná neurologická sledování, vč. elektromyografie (na začátku a konci každého cyklu, event. dle klinického stavu pacienta). Dávkování thalidomidu odpovídá 1,5–2,5 mg/kg/den a délka podávání je 8 týdnů s následující osmítýdenní pauzou. V dalším průběhu se cyklus opakuje.

Sargramostim (granulocyty a monocyty stimulující faktor) se nezdá být účinnější než placebo pro navození klinické remise nebo zlepšení v aktivní

CD [94]. Aferéza granulocytů může být účinná u refrakterních forem CD (kortikodependentní, kortikorezistentní). Zdá se být bezpečná a dobře tolerovaná i u dětí [95]. Autologní transplantace krvetvorných buněk mění přirozený průběh CD a může být možností léčby u pacientů s refrakterním onemocněním [96]. Fekální transplantace zatím není doporučována pro nedostatek dat u dětských pacientů s CD.

4.1.2 Refrakterní UC

Antibiotická terapie

ATB terapie je dostupnou léčbou aktivní refrakterní UC. U dětí nad 7 let zahajujeme terapii trojkombinací s amoxicilinem 50 mg/kg ve třech dávkách, metronidazolem 5 mg/kg 3× denně a doxycyklinem 2 mg/kg 2× denně. Doxycyklin je nahrazen ciprofloxacinem (10 mg/kg 2× denně) u dětí ve věku 2–7 let a gentamycinem (2,5 mg/kg 3× denně) u dětí mladších 2 let. Za hospitalizace je možné podávat vankomycin každých 6 hod v dávce 250 mg nebo 125 mg u dětí mladších 8 let. Terapie trvá 2–3 týdny. Všechny preparáty jsou u nás dostupné v perorální formě, s výjimkou vankomycinu a gentamycinu, kdy se doporučuje intravenózní podávání za hospitalizace [97].

Ostatní možnosti terapie

Tyto možnosti nejsou součástí běžných terapeutických postupů a chybí dostatek studií u dětských pacientů. Nejslibněji se v této oblasti jeví nové preparáty BL. Podrobnější informace jsou uvedeny v kapitole 2. Biologická léčba.

Použití CsA, takrolimu, mykofenolátu a thalidomidu by vzhledem k potenciální toxicitě těchto imunosupresiv mělo být vyhrazeno pro případy, kdy selhala veškerá běžná medikamentózní léčba a pacient není vhodným kandidátem chirurgické léčby.

CsA je stejně účinný v léčbě chronicky aktivního onemocnění i těžkých akutních exacerbací. Orální mikroemulze CsA je stejně účinná a zá-

roveň bezpečnější než intravenózní forma [98], a proto představuje vhodnější způsob léčby. Remise je dosaženo u většiny pacientů rychle, ale dlouhodobá remise pravděpodobně vyžaduje konkomitantní léčbu AZA. Kombinace CsA s IFX není doporučena pro velmi vysoké riziko závažných infekčních komplikací. Doporučené dávkování CsA je 2 mg/kg/den kontinuálně i.v. do dosažení remise (cílové hladiny před podáním 150–300 ng/ml), poté 5–8 mg/kg/den ve dvou denních dávkách p.o. (cílové hladiny před podáním 100–200 ng/ml). Efekt léčby nastupuje za 7–14 dnů. Během indukce monitorujeme ob den, následně každý týden po dobu 1 měsíce, následně každý měsíc: hladiny léku (začít po třetí dávce léku), kreatinin, glykemii, ionty (vč. hořčíku), lipidy, krevní tlak a neurologické symptomy. Mezi nežádoucí účinky léčby patří arteriální hypertenze, neurotoxita (tremor, křeče), nefrotoxita, hirsutismus, riziko infekce *Pneumocystis jirovecii* nebo závažné bakteriální a mykotické infekce. Sérovou hladinu CsA mohou zvyšovat některá antimykotika (např. ketokonazol), makrolidová ATB (např. erythromycin) či grapefrutový džus.

Indikace kléčbětakrolimem jsou stejné jako u CsA, výhodou může být, že bývá lépe tolerován. Nástup účinku je rychlý. Délka trvání léčby je 3–4 měsíce. Léčbu zahajujeme dávkou 0,05 mg/kg/den a je nutné ji upravovat dle sérových hladin až na 0,1 mg/kg/dávku 2× denně do cílové sérové hladiny před podáním 10–15 ng/ml. Po dosažení remise je žádaná sérová hladina 5–10 ng/ml. Monitoring během léčby a nežádoucí účinky jsou stejné jako u CsA, navíc je riziko indukce diabetes mellitus. Po dobu léčby CsA nebo takrolimem je nezbytná chemoprolaxe pneumocystové infekce (trimetoprim sulfametoxazol) [92,99,100]. Prospektivní pilotní studie prokázala, že rektální takrolimus ve formě masti je účinný v léčbě rezistentní ulcerózní proktitidy [101]. Preparát je dobře snášen bez významných

nežádoucích účinků. Léčbu zahajujeme v dávce 3 ml (koncentrace 0,3 mg/ml) 2× denně a zvyšujeme v závislosti na klinické odpovědi. U pacientů s levostrannou kolitidou je možná aplikace takrolimu ve formě klyzmat nebo čípků, a to v dávce 2–4 mg na den.

Mykofenolát mofetil je alternativní léčbou pacientů s UC neodpovídajících na imunospresivní terapii AZA. K indukci remise je doporučena dávka 20 mg/kg v kombinaci s kortikosteroidy (KS) a jejich postupným vysazováním [102]. Vzhledem k nedostatku studií přistupujeme k této volbě jen po vyčerpání ostatních možností nestandardní léčby.

Thalidomid se zdá být účinný v indukci dlouhodobé remise u dětí a dospívajících s těžkou formou IBD [92,93]. Dávkování, způsob užití a nežádoucí účinky jsou blíže popsány v kapitole o léčbě refrakterní CD.

U pacientů nereagujících na léčbu orálními a rektálními 5-aminosalicylovými kyselinami (5-ASA) je možné podávat curcumin v dávce 2–3 g/den [103].

Aferéza granulocytů může být účinná u refrakterních forem UC (kortikodependentní, kortikorezistentní). Zdá se být bezpečná a dobře tolerovaná i u dětí [104]. Autologní transplantace krvetvorných buněk mění přirozený průběh UC a může být možností léčby u pacientů s refrakterním onemocněním [105]. Fekální transplantace zatím není doporučována pro nedostatek dat u dětských pacientů s UC.

Tato kapitola byla podpořena VZ FNM 64203/6001, GAUK 136215 a GAUK 246216.

5. Orofaciální postižení při IBD

1. Orální léze jsou častější u dětí s CD než u UC a mohou být prvním projevem IBD, který předchází i o několik let intestinálnímu onemocnění.
2. Výskyt je vyšší u pacientů s postižením horních částí GIT a perianálním onemocněním.

3. Léze mohou být závažnější u aktivního onemocnění, existují však i pacienti s onemocněním v remisi a s přetrvávajícím nálezem v ústech.
4. Orální léze u CD mohou být specifické (obsahují granulomy) nebo nespecifické.
5. U pacientů s UC lze pozorovat téměř všechny nespecifické orální léze jako u CD. Pyostomatitis vegetans je častější u UC a je určitým markerem aktivity onemocnění.
6. Orofaciální granulomatóza (OFG) je podobná nálezům při orofaciálním postižení při CD, ale pacienti nemají prokázanou střevní formu onemocnění. Existují u ní některé údaje o účinnosti eliminačních diet.
7. V rámci diferenciální diagnostiky je třeba zvážit vedlejší účinky léků, nutriční deficiencie, infekce a další granulomatózní onemocnění s orálním postižením.
8. V léčbě orálního postižení se používají topické a celkové steroidy 5-ASA, imunomodulační léky, biologika a ATB. Nejdůležitější je však úspěšná kontrola základního onemocnění.

Pacienti s IBD mohou mít řadu mimostřevních projevů onemocnění s udávanou prevalencí 25 % (6–47 %). Nejčastěji se jedná o klouby, kůži, oči a žlučové cesty. Ústní dutina bývá také postižena a orální manifestace IBD může o několik let předcházet intestinálnímu onemocnění. Změny v dutině ústní však mohou být způsobeny také jinými příčinami jako reakce na léky, infekce a některá další onemocnění. U většiny pacientů začíná střevní onemocnění dříve než orální, které je častější u CD než u UC a častější u dětí než u dospělých s převahou chlapců. Výskyt je také vyšší u pacientů s postižením horních částí GIT a perianálním onemocněním [106].

Orální léze může být prvním projevem IBD u 5–10 % pacientů (popi-

sováno až 60 % u CD). Léze mohou být závažnější u aktivního onemocnění, korelace však není zcela zřejmá, existují pacienti s onemocněním v remisi a s přetrvávajícími lézemi v ústech.

5.1 Orální léze u CD

5.1.1 Specifické orální léze u CD

Specifické léze obsahují granulomy a jsou méně časté než nespecifické léze. Vyskytují se současně se střevními symptomy nebo je mohou předcházet až o několik let. Nejčastěji je postižena bukální sliznice, dásně, rty, vestibulum a retromolární oblast.

Léze v podobě indurovaných slizničních výrůstků

Tyto léze jsou většinou v bukálním nebo labiálním vestibulu a v retromolární krajině. Až u 75 % obsahují nekaseifikující granulomata a není přímý vztah mezi aktivitou CD a jejich výskytem.

Léze v podobě dlažebních kostek

Oteklá bukální sliznice s fisurami, svrštění a hyperplastickými změnami připomíná dlažební kostky. Léze jsou většinou v zadní části bukální sliznice, mohou být bolestivé a znesnadňovat řeč a konzumaci jídla. Spolu se slizničními výrůstky jsou považovány za patognomické pro CD, ale nejsou přímo spojeny s aktivitou onemocnění. Léčba spočívá v podávání topických kortikoidů jako doplňku k celkové léčbě intestinálního onemocnění.

Mukogingivitida

Dásně je edematózní, granulovaná, hyperplastická a někdy s nálezem ulcerací. Stejně jako u jiných specifických lézí v dutině ústní neexistuje přímý vztah mezi aktivitou onemocnění a lézemi v ústech.

Ostatní specifické léze

Otok rtů, vertikální fisury, hluboké lineární ulcerace (obvykle v sulcus bucca-

lis spolu s hyperplastickými slizničními řasami). Vyskytnout se může také fisura rtu ve střední čáře. Tyto léze mohou pacienta velmi obtěžovat, a proto se v léčbě používá lokálně podávaný takrolimus v nízké koncentraci (0,5 mg/kg) a steroidy podávané injekčně do lézí. V závažnějších případech se používá imunomodulační léčba. Úspěšná byla i léčba elementární dietou.

5.1.2 Nespecifické orální léze u CD

Aftózní stomatitida

V jedné studii byly afty nalezeny ve 13 % u pacientů s CD a u 6 % pacientů s UC. Mohou být častější u onemocnění s větší aktivitou, nicméně jejich výskyt nekoreluje s aktivitou onemocnění. Pacienti s IBD mají však častěji jejich rekurentní výskyt. Aftózní stomatitida může být spojena s anykylozující spondylitidou, uveitidou, periferní artritidou a erythema nodosum. Afty však nejsou specifické pro IBD a mohou být nalezeny u pacientů s celiakií, HIV, Behcetovou nemocí a Reiterovým syndromem, jsou však také časté v normální populaci.

Pro léčbu bolesti se používají lokální anestetika (lidokain) a/nebo lokálně podávané steroidy (triamcinolon 0,1 %) až 3× denně (dexametazon roztok (0,5 mg/5 ml) nebo mast). Účinné jsou také nesteroidní protizánětlivé pasty. Systémové steroidy nebo steroidy lokálně podávané do lézí jsou vyhrazeny pro těžké refrakterní nebo perzistující případy.

Pyostomatitis vegetans a další nespecifické léze

Pyostomatitis vegetans se vyskytuje jak u CD, tak u UC, u které je častější (viz text dále).

Další nespecifické orální nálezy u CD jsou angulární zánět rtů, perzistující submandibulární lymfadenopatie, sicca syndrom, snížená salivace, zvětšení malých slinných žláz v dutině ústní, halitóza, zubní kazy, kandidóza, periorální erytém, abscesy ve tváři, glositida a lichen planus.

K léčbě angulární cheilitidy se používají výplachy s 5-ASA, lokální steroidy (1% hydrokortizon), aplikace steroidů do lézí a vitaminy. ATB k léčbě abscesů ve tváři. U těžších případů se používají imunomodulační léčba, BL, metotrexát (MTX), thalidomid.

Většina pacientů s CD s orofaciálním postižením je asymptomatická, a proto není potřeba zvláštní léčba a orální léze se zhojí při léčbě gastrointestinálního onemocnění. Pokud je orální postižení léčeno, používají se topické a celkové steroidy, 5-ASA, imunomodulační léky, biologika a ATB. Nejdůležitější v léčbě orálních lézí je však úspěšná kontrola onemocnění střeva.

5.2 Orální léze u UC

Ačkoli jsou orální léze častější u CD než u UC, lze téměř všechny nespecifické orální léze u CD pozorovat také u pacientů s UC.

5.2.1 Pyostomatitis vegetans

Onemocnění je častější u UC. Pyostomatitis vegetans (PV) je mukokutánní chronické ulcerativní onemocnění s mnoha miliárními bílými nebo žlutými pustulami s erytémem a edémem. Pustuly mohou prasknout a splývat v lineární vředy [107]. Nejčastěji je postižena labiální dásně a labiální a bukální sliznice. Postižen může být i jazyk, ale prakticky všechna místa v dutině ústní. PV se může vyskytovat v jakémkoli věku, ale především u dospělých pacientů. Existuje výrazné spojení mezi PV a IBD a PV je specifický marker aktivity UC. Patogeneze je nejasná. Histologicky jsou nalézány intra-/subepiteliální mikroabscesy s neutrofilny a eozinofily spolu s hyperkeratózou, akantocytózou a akantolýzou. Přímá imunofluoresce je negativní na průkaz depozit IgA, IgG a C3, což PV odlišuje od pemphigus vulgaris. Pacient může mít teplotu, zvětšené submandibulární uzliny a bolest. Periferní eozinofilie je pozorována až u 90 % a je hlavním laboratorním nálezem. V diferenciální diagnóze je třeba vyloučit pemphigus vulgaris, získanou

epidermolýzu, bulózní lékové eflorescence, herpetické infekce, erytema multiforme a Behcetovu nemoc. Hlavním léčebným opatřením je terapie základního IBD. Lokální steroidy mají jen omezenou účinnost, obvykle jsou předepisovány steroidy celkově. AZA může být použit současně se steroidy [107]. Dapsone je další možnost léčby, její vedlejší účinky však mohou být hemolytická anémie, hepatitida, agranulocytóza či indukované alergické reakce. Úspěšně byl použit také cyklosporin a účinná byla rovněž léčba biologiky.

Jiné nespecifické nálezy u UC jsou orální afty, glositida, cheilitida, stomatitida, lichenplanus, slizniční vředy, difuzní pustuly a nespecifická gingivitida.

5.3 Diferenciální diagnóza

Protože je CD granulomatózní onemocnění, je třeba do diferenciální diagnostiky zahrnout všechna onemocnění s granulomatózní reakcí. Jsou to cizí tělesa při stomatologickém ošetření (amalgam, dentální tmely), TBC, fungální infekce, orální sarkoidóza, leprózy, orofaciální lymfom, granulomatóza s polyangiitidou. Tato onemocnění jsou však v dutině ústní vzácnější a mívají ještě další projevy, které vedou k diagnóze.

Nutriční deficiencie mohou způsobit stomatitidu, glositidu, cheilitidu, aftózní vředy, periorální dermatitidu.

Jiné nespecifické léze mohou být způsobeny léky, hyperplazie dásní cyklosporinem a phenytoinem, reverzibilní lichen planus sulfosalazinem, afty nesteroidními protizánětlivými léky.

5.4 Orofaciální granulomatóza

OFG je charakterizována nálezem v ústech, který je podobný nálezům při orofaciálním postižení při CD, ale pacienti nemají prokázanou střešní formu onemocnění. U tohoto vzácného syndromu je patrný chronický otok rtů a dolní poloviny obličeje, v ústech mohou být vředy a hyperplastická gingivitida [106]. Granulomatózní cheilitida je potom nejčastějším projevem OFG. Nejvíce postiženy jsou rty, jeden nebo oba. Otok rtu

vede k vertikálním fisurám. Vředy mohou být hluboké na bukalní sliznici, podobně aftům. Mikroabscesy jsou obvykle nálezem mezi dásní a měkkým patrem. Granulomy nalezené v histologickém vyšetření jsou hlavním nálezem u OFG a při orofaciálním postižení při CD [108]. Orální manifestace může předcházet gastrointestinální CD o několik let. V jedné studii u čtyř ze šesti dětí s OFG v časném věku se postupně vyvinula CD.

Observační studie s dětmi s OFG ukázaly, že eliminační diety s vyloučením možných spouštěcích faktorů, jako jsou cinnamaldehyd, benzoát, karnosin, glutamát, kakao či oranžová žluť, byly úspěšné v léčbě orálních lézí [109,110]. Analgetika, výplachy beklometazonem, 5-ASA sprej nebo mast byly použity v základní léčbě. U nereagujících pacientů byly použity systémové kortikoidy a imunomodulační léky [106,111].

Tato kapitola byla podpořena VZ FNM 64203/6001, GAUK 136215 a GAUK 246216.

6. Diferenciální diagnostika u pacientů s podezřením na IBD manifestující se do 6 let věku

1. K podezření na geneticky podmíněnou formu IBD či onemocnění IBD napodobující vede (young age MATTERS MOST):

- a) časný věk manifestace (young age),
- b) mnohočetné postižení v rodině nebo konsangvinita (M),
- c) přidružené autoimunitní onemocnění (A),
- d) neprospívání (T),
- e) refrakterita ke konvenční léčbě (T),
- f) endokrinní problematika (E),
- g) opakované infekce nebo nevyšvitelné horečky (R),
- h) těžké perianální onemocnění (S),
- i) syndrom aktivovaných makrofágů a hemofagocytující lymfocytóza (M),
- j) obstrukce či atrézie střeva (O),

- k) kožní léze, abnormality zubů či vlasů (S),
- l) tumory (T).

2. Doporučená laboratorní vyšetření u dětí pod 6 let věku (jejich rozsah se liší dle míry klinického podezření):

- a) krevní obraz, burst test či NBT (Nitro blue tetrazolium), IgA, IgG, IgM, IgE, lymfocytární subpopulace,
- b) FOXP3⁺ CD25⁺ CD4⁺ T lymfocyty, event.,
- c) funkční test IL-10 signalizace (suprese) pomocí lipopolysacharidové aktivace polymorfonukleárů,
- d) sekvenace kandidátních genů, celoexomová či celogenomová sekvenace.

3. U některých onemocnění, která napodobují IBD, je za určitých okolností indikována transplantace hematopoetických buněk (defekty IL-10 signalizace, IPEX, Wiscott-Aldrichův syndrom, chronická granulomatóza, deficiencie XIAP) nebo léčba antagonistou IL-1 β receptoru (deficiencie mevalonát kinázy, chronická granulomatóza).

V této skupině pacientů je výrazně vyšší výskyt neklasických forem IBD a dalších onemocnění, které IBD napodobují. U některých onemocnění je k dispozici specifická léčba, a potvrzení genetického defektu tak může zcela změnit léčebný postup. Je to především alogenní transplantace hematopoetických kmenových buněk (defekty IL-10 signalizace, IPEX, Wiscott-Aldrichův syndrom, chronická granulomatóza (CGD), deficiencie XIAP) a léčba antagonistou IL-1 β receptoru (deficiencie mevalonát kinázy, CGD). Zásadní je znalost defektu také pro předcházení komplikacím (infekce, malignity) a pro rodiny vzhledem k dalšímu výskytu.

V anamnéze je třeba klást důraz na výskyt imunitně podmíněných onemocnění v rodině a současně na případnou konsangvinitu a další faktory (tab. 7). Zásadní je také údaj o prvních

příznacích onemocnění a o opakovaných těžce či atypicky probíhajících infekcích a nevysvětlených teplotách. Podezřelý je současný výskyt endokrinních (diabetes mellitus 1. typu, tyreoiditida aj.) nebo autoimunitních onemocnění (artritida, serositida, PSC/ASC, autoimunitní hemolytická anémie) a časný výskyt nádorů (defekty v PTEN fosfatáze) či hemofagocytující lymfocytózy. Při delší době sledování je pak typickou známkou refrakternost k léčbě. Také údaj o obtížně léčitelné zácpě může navést k enterokolitidě při Hirschsprungově nemoci.

Při fyzikálním vyšetření je důležité pátrat po kožních lézích (epidermolysis bulosa dystrophica, Kindlerův syndrom, familiální průjmovité onemocnění způsobené aktivační mutací v guanylátacykláze C, X-vázaná ekto-dermální dysplazie a imunodeficiencie, deficiencie ADAMS17, Omennův syndrom, Heřmanský-Pudlákův syndrom), dystrofii nehtů (Hoyeraal-Hreidarssonův syndrom) či vlasů (Tricho-hepato-enterický syndrom). Zvětšení velikosti jater, sleziny a lymfatických uzlin v kombinaci s dalšími projevy, jako je např. teplota, bývají přítomny u autoimunitních onemocnění (deficit mevalonát kinázy, defekt fosfolypázy C-2, familiární středomořská horečka, Heřmanský-Pudlákův syndrom 1, 4, 6, X-vázaný lymfoproliferativní syndrom typ 1 a 2, familiální hemofagocytující lymfocytóza typu 5).

V prvním kroku je nutné postupovat jako u podezření na IBD (viz Diagnostika v doporučení Pracovní skupiny pro dětskou gastroenterologii a výživu České pediatrické společnosti 2012). Je třeba provést endoskopické vyšetření (ezofagogastroduodenoskopii a ileokoloskopii), histologické vyšetření a MR enterografii. Endoskopický či histologický nálezn (např. nálezn mnohčetných granulomů a pigmentovaných makrofagů) může být atypický. Současně je vhodné vyšetřit základní laboratorní parametry: krevní obraz a diferenciál, CRP, sedimentaci erytrocytů,

albumin, fekální kalprotektin a dále mikrobiologická vyšetření (běžný výtěr a dále vyšetření cílená na giardie, CMV, *C. difficile*, event. TBC nebo HIV).

Některé změny v krevním obraze mohou nasměrovat další postup vyšetření. Neutropenie či významná neutrofilie může napovědět, že se jedná o jiné onemocnění než klasické IBD (kongenitální neutropenie, glykogenóza Ib, deficiencie adheze leukocytů typu 1). Trombocytopenie bývá přítomna u Wiscott-Aldrichova syndromu. Naopak eozinofilie se vyskytuje u Ommenova syndromu.

V případě manifestace ve velmi časném věku je třeba provést eliminačně expoziční test s bílkovinou kravského mléka. Pokud je již dítě zatíženo lep- kem a postiženo je jen tenké střevo, je vhodné doplnit celkové IgA a protilátky proti tkáňové transglutamináze.

U všech dětí diagnostikovaných do 6 let doporučujeme provedení testů k vyloučení CGD – NBT test a test pomocí průtokové cytometrie se stimulovanými neutrofilii (Neutrophil oxidative burst test). U všech těchto dětí je také vhodné provést základní imunologická vyšetření k vyloučení běžného variabilního imunodeficitu, agamaglobulinemie, hyper IgM a hyper IgE syndromu – IgA, IgG, IgM a IgE. Dále je vhodné indikovat průtokovou cytometrii z periferní krve k vyloučení těžkého kombinovaného imunodeficitu a agamaglobulinemie.

Pokud vznikne závažné podezření na primární imunodeficienci, je na místě podrobnější vyšetření lymfocytárních subpopulací s možností identifikovat FOXP3⁺ CD25⁺ CD4⁺ (IPEX) a vyloučit XIAP. Užitečné může být také vyšetření protilátek proti enterocytům či protilátek proti pohárkovým buňkám (IPEX). V některých laboratořích je dostupný také test umožňující vyšetřit IL-10 způsobené potlačení aktivace mononukleárních buněk pomocí lipopolysacharidů.

Vzhledem k velké rozmanitosti a variabilitě výskytu příznaků primárních imunodeficitních onemocnění doporučují

Tab. 7. Vodítka k podezření na IBD napodobující onemocnění či geneticky podmíněný typ IBD.

Tab. 7. Warning signs leading to suspicion to IBD-like or monogenic VEO-IBD.

Vodítka

časný nástup
rodinná anamnéza
atypický endoskopický nálezn
rezistence ke konvenční léčbě
postižení kůže, nehtů, vlasů
těžká nebo velmi časně nastupující perianální onemocnění
abnormality lymfoidních orgánů
rekurentní či atypické infekce
hemofagocytující lymfocytóza
asociované autoimunitní onemocnění
časný výskyt tumorů
<i>IBD – idiopatický střevní záněť</i>

autoři nedávno publikované práce [112] při velkém podezření na monogenní typ IBD či IBD podobné onemocnění paralelně s dříve uvedenými vyšetřeními provést také celoexomovou či celogenomovou sekvenaci (schéma 2).

Při závažném podezření (manifestace kolitidy během prvních 3 měsíců, perianální onemocnění, folikulitida, rekurentní teploty či infekce) na defekt v signalizaci IL-10 je možno přímo sekvenovat geny *IL-10*, *IL-10RA*, *IL-10RB*.

Tato kapitola byla podpořena VZ FNM 64203/6001, GAUK 136215 a GAUK 246216.

7. Primární sklerozující cholangitida a idiopatický střevní záněť (PSC-IBD)

1. PSC je idiopatické, chronické, zá- nětlivé, fibroobliterující, hepatobiliární onemocnění intra- a/nebo extrahepatických žlučovodů.
2. IBD, zejména UC, je často s PSC asociována. Kombinace obou diagnóz (PSC-IBD) tvoří samostatný fenotyp IBD a má svá specifika.

3. Diagnóza je založena na klinických a laboratorních známkách hepatopatie a zobrazovacím vyšetření (magnetická rezonanční cholangiopankreatografie (MRCP), event. endoskopická retrográdní cholangiopankreatikografie (ERCP)).
4. Biopsie jater není při jasné diagnóze podle laboratorních a zobrazovacích vyšetření nutná. Její provedení je doporučeno u nejasných nebo atypických forem a při overlap syndromu s autoimunitní hepatitidou (AIH).
5. V terapii PSC se uplatňuje:
 - ursodeoxycholová kyselina (UDCA) – dávka 15 mg/kg/den,
 - KS – indukční dávka prednisonu je 2 mg/kg/den, max. 40 až 60 mg/den, udržovací dávka 2,5–5 mg/den,
 - AZA – dávka 2–2,5 mg/kg/den.
6. Terapie IBD se řídí doporučeními pro léčbu IBD. Při současné PSC mají v léčbě přednost KS a AZA před EEV a mesalazinem. Pro hepatotoxicitu není doporučen MTX.
7. Vznik kolorektálního karcinomu při PSC-IBD je v dětském věku vzácný, poto není u dětí s PSC-IBD rutinně doporučena pravidelná screeningová koloskopie častěji než u UC.

7.1 Definice

PSC je idiopatické, chronické, zánětlivé, fibroobliterující, hepatobiliární, onemocnění intra- a/nebo extrahepatických žlučovodů, které často progreduje do cirhózy jater a jaterního selhání. IBD, zejména UC, je často s PSC sdružena [113,114]. Kombinace obou diagnóz (PSC-IBD) tvoří samostatný fenotyp IBD a má svá specifika. V dětském věku má PSC častěji než u dospělých autoimunitní rysy (AIH-PSC overlap syndrom, autoimunitní sklerozující cholangitida) [115]. U pacientů nalézáme známky AIH, laboratorně zvýšenou hladinu IgG a pozitivní auto-protilátky (antinukleární protilátky, protilátky proti hladké svalovině), histologicky interface hepatitidu s lym-

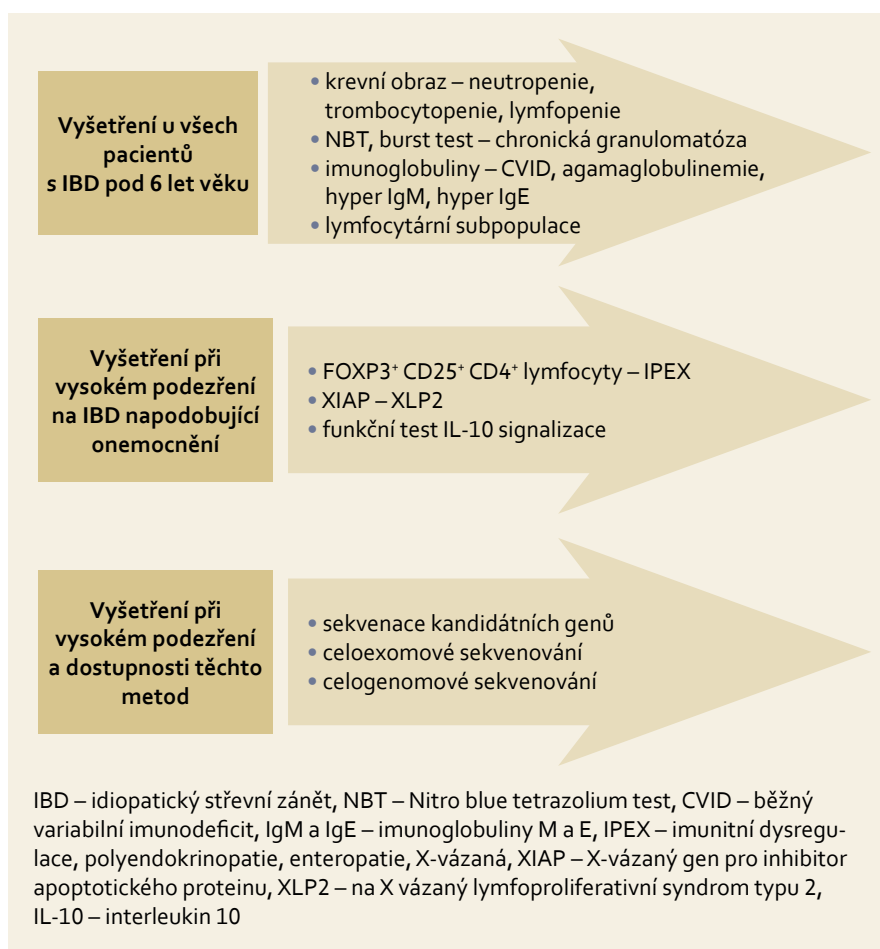


Schéma 2. Doporučená vyšetření u pacientů s podezřením na IBD manifestující se do 6 let věku.

Scheme 2. Recommended examinations in children with suspected IBD up to 6 years of age.

foplasmocytární infiltrací. A současně jsou přítomny známky postižení žlučovodů na MRCP nebo ERCP. Až 81 % dětí s PSC trpí nebo v budoucnu onemocní IBD. A naopak při diagnóze IBD je u 4 % pacientů diagnostikována PSC [116]. Podstatně častěji onemocní děti s PSC UC (89 %) než CD (11 %) [113]. Při CD se téměř vždy jedná o kolonickou formu [115,117]. UC při PSC má řadu specifíků. Často probíhá mírně nebo asymptomaticky. Endoskopicky jde nejčastěji o pankolitidu nebo pravostranou kolitidu, zánět zcela chybí nebo je minimální v rektu a závažnější změny začínají v sigmatu („rectal sparing“). Při UC může být přítomen i lehký zánět terminálního ilea při současném zánětu v céku a na ileocekální chlopni („back-wash ileitis“) [117].

Incidence PSC u dětí je 0,23/100 000/rok s predominancí chlapců (62 %). Onemocnění vzniká nejčastěji mezi 7. a 15. rokem s mediánem 11 let [118].

7.2 Klinický obraz

7.2.1 PSC

Klinický obraz PSC je často asymptomatický (20 %) – náhodný laboratorní nález. Vyskytuje se únava, bolesti pod pravým žeberním obloukem, hepatomegalie, neprospívání, pruritus, ikterus, teploty. Komplikace související s portální hypertenzí (krvácení z jícnových varixů, hypersplenismus) a známky selhání jater.

7.2.2 IBD

IBD se projevuje průjmy, enteroragii, tenesmy, bolestmi břicha.

7.3 Diagnóza

Diagnóza PSC u dětí je založena na laboratorních, zobrazovacích vyšetřeních (MRCP, ERCP) a v indikovaných případech na bioptickém vyšetření jater.

7.3.1 Laboratorní nález

Zvýšená hodnota γ -glutamyltransferázy a alkalické fosfatázy, pozitivní perinukleární protilátky proti cytoplasmě neutrofilních granulocytů. Při overlap syndromu AIH-PSC pak nález positivity antinukleární protilátky (ANA – antinuclear antibodies), protilátky proti hladkým svalům a zvýšený IgG. Při hypersplenizmu leukopenie a trombocytopenie.

Primárním zobrazovacím vyšetřením u dítěte se suspekci na PSC je MRCP [119]. MRCP má pro PSC 100% specifitu a 81% senzitivitu [120]. Charakteristický je nepravidelný reliéf žlučových cest s dilatacemi střídajícími stenotické úseky. Nález je přítomen na extrahepatických a/nebo intrahepatických žlučovodech. Vyšetření je neinvazivní a bez radiační zátěže. ERCP je senzitivnější, ale invazivní, a mělo by proto být rezervováno pro pacienty s biliární obstrukcí, při podezření na cholangiokarcinom nebo nejednoznačné diagnóze.

7.3.2 Biopsie jater

Při jasné diagnóze podle laboratorních a zobrazovacích vyšetření není biopsie nutná. Její provedení je doporučeno u nejasných, atypických forem a při overlap syndromu s AIH [121]. V bioptických vzorcích jaterní tkáň jsou u PSC přítomny periduktální fibrobliterativní změny („onion skin“) kolem středních nebo velkých žlučovodů s degenerací a atrofií epitelu. Počet interlobulárních žlučovodů může být redukován. V případě overlap syndromu PSC-AIH je vedle histologických změn typických pro PSC nalezena interface hepatitida s lymfoplazmocelulární infiltrací.

7.3.3 Koloskopie

Koloskopické vyšetření je doporučeno provést u všech pacientů s nově dia-

gnostikovanou PSC [113,115]. Nezbytné je provedení pankroskopie s terminální ileoskopií vzhledem ke specifickému IBD fenotypu při PSC (rectal sparing, back-wash ileitis).

7.4 Diferenciální diagnostika

1. Primární sklerozující cholangitida s nespecifickým střevním zánětem (PSC-IBD) (viz výše).
2. AIH-PSC overlap syndrom (viz výše).
3. Sklerozující cholangitida malých žlučovodů – jedná se o změny na žlučovodech, které jsou tak malé, že je nelze detekovat zobrazovacími metodami (ERCP, MRCP), a diagnóza se stanoví podle biochemických a histologických známek svědčících pro sklerozující cholangitidu [116]. V souvislosti s touto nozologickou jednotkou jsou zmiňovány genové poruchy *ABC4* (*MDR 3*) a *CFTR* genu.
4. Neonatální sklerozující cholangitida – tato diagnóza může být stanovena u novorozence s cholestázou po vyloučení biliární atrezie a dalších častějších onemocnění žlučových cest (infekce, dlouhodobá parenterální výživa, cystická fibróza, dědičné poruchy metabolismu, Allagille syndrom).
5. Sklerozující cholangitida asociovaná s imunodeficiencí – děti s různými typy imunodeficitních stavů se klinicky často projevují rekurentními infekcemi, neprospíváním a hepatopatií s cholestatickými rysy.
6. Imunoglobulin G4 (IgG4) asociovaná cholangitida – je onemocnění biochemicky a cholangiograficky neodlišitelné od PSC, často postihuje extrahepatické žlučové cesty a je asociované s autoimunní pankreatitidou. Laboratorně je zjištěna zvýšená hladina IgG4 a histologicky jsou nalezeny IgG4 pozitivní plazmocyty ve žlučovodech. Onemocnění dobře reaguje na léčbu kortikoidy a imunosupresivy (AZA). Není asociováno s IBD [115].

7.5 Komplikace

1. Dominantní striktura žlučovodu (stenóza < 1,5 mm) je u dětí vzácná [114].
2. Kolorektální karcinom – při PSC-IBD je 5–9násobné riziko vzniku karcinomu kolorekta oproti zdravé populaci. Kumulativní riziko vzniku u PSC-IBD je 9 % do 10 let od diagnózy a až 50 % za 25 let od diagnózy [117]. Z těchto důvodů je u dospělých doporučeno provádět koloskopii s odběrem biopsií pravidelně v intervalu 1–2 let od začátku onemocnění [115,117]. Vznik kolorektálního karcinomu při PSC-IBD je v dětském věku vzácný, a proto není u dětí s PSC-IBD rutinně doporučena pravidelná screeningová koloskopie častěji než u dětí s UC [114].
3. Cholangiokarcinom – PSC je asociována se 161násobným rizikem vzniku cholangiokarcinomu oproti zdravé populaci. Kumulativní celoživotní incidence je 10–15 %. Nicméně u dětí se vyskytuje vzácně [114]. Pro screening onemocnění u dospělých je doporučen odběr tumor markeru CA 19-9 a zobrazovacího vyšetření žlučových cest. Při suspekci pak brush cytologie při ERCP [115]. Rutinní screening CA 19-9 u dětí doporučen není [114].

7.6 Terapie

7.6.1 Terapie IBD

Řídí se doporučeními pro léčbu pediatrické formy IBD se zřetelem kladeným na potenciální hepatotoxicitu jednotlivých léků. Z imunomodulačních léků je doporučen AZA. BL (IFX, ADA) ovlivňuje aktivitu IBD. Její vliv na aktivitu PSC nebyl prokázán [122].

7.6.2 Terapie PSC

UDCA je hydrofilní žlučová kyselina. Názory na terapii UDCA nejsou jednoznačné. Terapie UDCA vede ke snížení hladiny bilirubinu a jaterních enzymů, omezení pruritu, ale nepředchází vzniku dominantních stenóz a přežití pacientů nezvyšuje [116,117,123]. Při dvojité slepé kontrolované studii s vy-

sokými dávkami UDCA (30 mg/kg/den) vs. placebo byly zjištěny závažné nežádoucí účinky při vysoké dávce a studie byla předčasně ukončena [124]. Eventuální chemopreventivní účinek UDCA proti vzniku neoplastických změn tlustého střeva není dosud jednoznačně potvrzen [115]. U dětí je léčba UDCA doporučena v dávce 15 mg/kg/den [125].

7.6.3 Kortikosteroidy

U dětí s overlap syndromem PSC-AIH je doporučena úvodní terapie kortikoidy. Indukční dávka prednisonu je 2 mg/kg/den, max. 40–60 mg/den, udržovací dávka 2,5–5 mg/den [126].

7.6.4 Imunomodulační léčba

K udržovací terapii PSC je doporučen AZA (2–2,5 mg/kg/den) [126]. Lék je nutné podávat opatrně s ohledem na individuální metabolismus TPMT a potenciální hepatotoxicitu. MTX není doporučen u pokročilého jaterního onemocnění z důvodu jeho silné hepatotoxicity [117]. Nebyl dosud prokázán efekt takrolimu, mykofenolátu ani etanerceptu [115,127]. U dospělých pacientů s PSC bez autoimunitních rysů není léčba kortikoidy a imunosupresivy doporučena [115].

7.6.5 Antibiotika

Podle literárních údajů byl zjištěn příznivý efekt vankomycinu a také metronidazolu podávaného *per os* [128,129]. Ve studii u dětí (n = 14) s PSC byl prokázán dlouhodobý příznivý efekt vankomycinu *per os* v dávce 50 mg/kg/den. Léčba vedla ke zlepšení jaterních testů a redukci zánětlivé aktivity jater podle biopsie. Lepší byly výsledky u dětí bez komplikující cirhózy jater [130].

7.6.6 Léčba portální hypertenze

K prevenci variceálního krvácení jsou používány neselektivní β -blokátory (propranolol, 0,6–8 mg/kg/den). Lék by měl snížit srdeční frekvenci o 25 % [127]. Krvácení z jícnových varixů se řídí doporučeními pro toto one-

mocnění (ligace, sklerotizace, transjugulární intrahepatická portosystémová spojka).

7.6.7 Léčba pruritu

UDCA, cholestyramin, phenobarbital, rifampicin.

7.6.8 Nutriční a vitaminová terapie

U dětí s PSC je doporučeno zvážit monitoraci hladiny vitaminů rozpustných v tucích, parametry kostního metabolismu a podle výsledků pak podávat event. substituční terapii.

7.6.9 Chirurgická a endoskopická terapie

Při dominantní striktuře žlučovodu je doporučeno provedení ERCP s dilatací, biliární drenáž a event. implantace stentu [115,127].

Chirurgická léčba žlučových cest je spojena s vysokou morbiditou a mortalitou. Resekce extrahepatických žlučových cest s Roux-en Y choledochojunostomií patří mezi nejčastěji uváděnou metodu [115].

7.6.10 Chirurgická léčba IBD

Děti s PSC-IBD naštěstí většinou nevyžadují chirurgickou léčbu. V případě její nutnosti platí doporučení shodná s doporučením pro dospělé pacienty. Zlatým standardem chirurgické léčby UC je totální proktokolektomie s ileo-pouch-anální anatomózou (IPPA). Pacienti s PSC mají po provedení IPPA vyšší riziko vzniku pouchitidy. Chirurgická léčba CD se řídí aktuálním nálezem na střevě. Rozhodující je správné načasování resekčního chirurgického výkonu s ohledem na pokročilost jaterního onemocnění [117]. V případě založení ileostomie mají pacienti s portální hypertenzí vyšší riziko vzniku peristomálních varixů.

7.6.11 Transplantace jater

Indikace je v případě dekompenzace jaterní cirhózy s variceálním krvácením, nezvladatelným ascitem, spontánní bakteriální peritonitidou, rekurent-

ními atakami bakteriální cholangitidy, jaterní encefalopatií, závažným neprospíváním dítěte a nálezem cholangiocelulární dysplazie [115,127]. Rekurence PSC do 5 let po transplantaci jater nastává u 10% pacientů [131]. Po transplantaci jater může dojít k exacerbaci IBD nebo vzniku *de novo* IBD.

7.6.12 Potenciální léčba PSC

Ve fázi II randomizované klinické studie je léčba C23 homologem UDCA, která by teoreticky mohla přinést benefit pacientům s PSC. Další molekulou studovanou u PSC je agonista Farnesoid X receptoru, inhibitor apikálního natrium-dependentního transportéru žlučových kyselin [132].

8. Perianální CD

1. Perianální CD (PCD) (strážní hrbolky, trhliny, ulcerace, infiltrace, píštěle, abscesy nebo striktura řiti) je závažnou a častou (13–60%) manifestací CD a je nutno na ni myslet.
2. Pro přesnou diagnostiku a optimální léčebnou strategii se v současnosti doporučuje kombinace fyzikálního vyšetření, endoskopie a magnetické rezonance (MR) (event. endoanální ultrazvukové vyšetření (EUS – endoanal ultrasound scanning) – v závislosti na dostupnosti a zkušenostech) a vyšetření v celkové anestezii (EUA – examination under anaesthesia).
3. Důležitou součástí klasifikace fistulující PCD je zhodnocení anatomie píštěle, přítomnosti abscesu, proktitidy a aktivity píštěle (PDAI – perianal disease activity index).
4. Léčba PCD je kombinací medikamentózní (ATB, imunomodulační léky a anti-TNF terapie) a chirurgické léčby (dle typu PCD). Chirurgická léčba pomáhá zvládat komplikace a odstranit bolest. Cílem chirurgické léčby je ošetření septického ložiska, úleva od symptomů bolesti a dysfunkce řiti, zachování dobré funkce anorekta

a zlepšení kvality života (QoL – quality of life).

5. U každého abscesu se má předpokládat přítomnost píštěle s vnitřním ústím ve střevě.
6. V případě komplexních píštělí se doporučuje založení nekonečného drénu (non-cutting seton). Jeho odstranění závisí na následné léčbě. Současně se zahájí medikamentózní léčba střevní nemoci.
7. Možnosti definitivní chirurgické léčby PCD zahrnují fistulotomii, plastiku slizničním lalokem (MAF – mucosal advancement flap), použití bioprostetické zátky a ligaci intersfinkterického traktu píštěle (LIFT). Pro použití fibrinového lepidla a injekce kmenových buněk zatím nejsou dostatečné důkazy.
8. Derivační stomie je indikována u těžké komplikované formy PCD, u které selhala medikamentózní a lokální chirurgická léčba, u pacientů s nekontrolovatelnou sepsí a destrukcí tkání. Po kompletním zhojení PCD může být uvažováno o uzavření stomie, nejdříve však po 6–12 měsících. Zde je však riziko rekurence obtíží a návratu ke stomii.
9. U pacientů s těžkou formou PCD bez efektu derivace střeva je poslední léčebnou možností proktotomie s terminální kolostomií.

8.1 Úvod

PCD je závažnou manifestací CD a je nutno na ni myslet. Jedná se o zánětlivé změny anu a jeho okolí, ke kterým patří strážní hrbolky, trhliny, ulcerace, infiltrace okolní tkáně, píštěle, abscesy nebo striktura rekta. Symptomy PCD zahrnují bolest, svědění, krvácení, hnisavý výtok, inkontinenci stolice či bolestivý pohlavní styk. Incidence PCD v dětském věku se odhaduje mezi 13,6 a 62 % [133].

Do diferenciální diagnostiky perianální nemoci patří jednoduché trhliny v souvislosti se zácpou, abscesy při vrozené imunopatologii (např. chronická granulomatózní choroba), infiko-

vané epidermoidní cystě, hidradenitis suppurativa, vnitřní hemoroidy, pilonidální sinus atd.

Průběh PCD může být relativně mírný, ale i závažný, a může vést k inkontinenci stolice, rekurentním infekcím či sepsi, reflexní zácpě, sexuální dysfunkci a podstatnému zhoršení QoL. V některých případech je nezbytná kolostomie nebo ileostomie. U dětí může chybět bolest, ale závažné jsou funkční poruchy (inkontinence a hnisavý výtok), sociální a psychologické důsledky. Průběh PCD závisí na typu a lokalizaci CD [134].

8.2 Typy lézí při PCD

8.2.1 Strážní hrbolky

Strážní hrbolky jsou nejčastějším projevem CD a mohou předcházet její manifestaci o několik měsíců až let. Rozlišují se dva typy – tzv. sloní uši (elephant ears) a hrbolky vycházející se zhojených vředů, trhlin nebo hemoroidů. Strážní hrbolky zpravidla nevykazují, ale zůstávají benigním projevem i po léčbě. Nezanícené strážní hrbolky jsou většinou nebolestivé a zřídka vyžadují excizi, jelikož se obvykle špatně hojí a dochází k jejich recidivě.

8.2.2 Trhliny

Trhliny a ulcerace tvoří až 20–30 % análních lézí u PCD. Mají obvykle širokou bázi, podminované okraje a nejčastěji se nachází u č. 6. Mohou se zahojit již při jednoduché medikamentózní léčbě s použitím mastí na bázi nitrátů a sedacích koupelí ve slabém roztoku KMnO_4 .

8.2.3 Anální striktury

Anální striktury se vyskytují u malého procenta dětských pacientů s CD a jsou obvykle špatným prognostickým faktorem. Mohou být dlouho asymptomatické a jsou projevem dlouhotrvajícího zánětu rekta a anu. Postihují celý obvod střeva a mohou vzniknout paradoxně po zhojení zánětu na léčbě. Liší se rozsahem a odpovědí na léčbu. V jejich léčbě lze použít dilatace, při

striktuře rekta v kombinaci s endoskopickou dilatací, které musí být obvykle opakované. U pacientů s těsnou dlouhou nebo refrakterní strikturou přichází v úvahu stomie a proktotomie.

8.2.4 Perianální píštěle

U jednoduchých perianálních píštělí musí být vyloučena přítomnost perianálního abscesu, který má být urgentně vydrénován. V případě jednoduchých, asymptomatických perianálních píštělí omezených na anální kanál dochází ke spontánnímu zhojení v 50 % případů. U jednoduchých, symptomatických píštělí je vhodné založení nekonečného drénu (seton) nebo fistulotomie a přídatná ATB léčba. Rektovaginální, vysoké a komplexní píštěle (suprasfinkterické nebo podkovovité) se bez léčby zhojí jen výjimečně. V případě komplexních píštělí se doporučuje založení nekonečného drénu. Jeho odstranění pak závisí na následné léčbě. Současně má být zahájena medikamentózní léčba střevní nemoci [134].

8.3 Klasifikace a skórování fistulující PCD

Důležitou součástí klasifikace PCD je hodnocení anatomie píštěle, přítomnosti abscesu, proktitidy a aktivity píštěle (PDAI). Z klinického hlediska je nejpraktičtější rozdělení dle klasifikace Americké gastroenterologické asociace na píštěl simplexní a komplexní [135]. Z anatomického hlediska se píštěle nejčastěji klasifikují dle Parkse, a to na základě průběhu píštěle ve vztahu k análnímu svěračovému komplexu. Parksova klasifikace rozeznává píštěle superficiální, intersfinkterické, transsfinkterické, suprasfinkterické, extrasfinkterické a supralevatorové nebo infralevatorové.

Perianální absces je klinicky definován jako fluktuace nebo radiologicky jako kolekce tekutiny, hyperintenzivní léze na T2 váženém MR obraze nebo jako hypo- nebo anechogenní oblast s lemem zánětlivé tkáně při EUS.

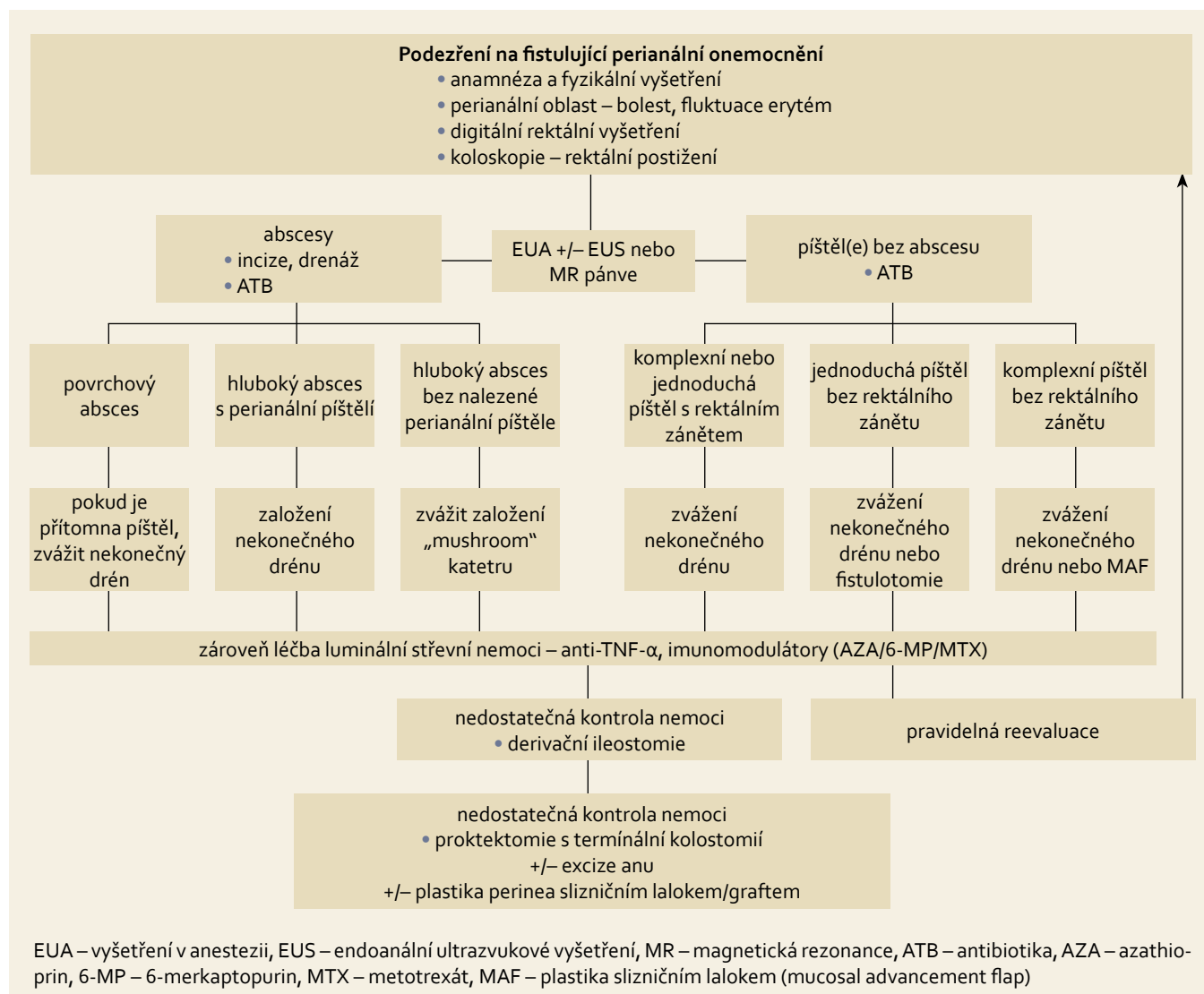


Schéma 3. Diagnostický a léčebný algoritmus perianálního postižení (upraveno volně dle [134]).

Scheme 3. Diagnostic and treatment algorithm in perianal Crohn's disease (modified from [134]).

Proktitida je definována jako jakákoli ulcerace nebo striktura v rektu nebo zánět se strikturou nebo bez striktury v análním kanálu [136].

8.4 Diagnostika a hodnocení nálezů

Endoskopické vyšetření rekta je zásadní k určení nevhodnější léčebné strategie. Endoskopie umožňuje vyhodnotit rozsah a závažnost intraluminálního střevního zánětu a přítomnost vnitřního ústí píštěle, jakož i další komplikace jako např. striktury. Přítomnost proktitidy je prediktivním faktorem pro perzistentní nehojící se píštěl a je spojena s vyšším rizikem proktomie.

EUA má důležitou roli v diagnostice a klasifikaci PCD. Umožňuje současně okamžitou terapeutickou intervenci, jako např. drenáž abscesu a zavedení setonu (setonového drénu). Před EUA má být provedeno MR vyšetření pánve, které zobrazí hluboko uložené abscesy a umožní jejich ošetření v jedné době s vyšetřením. EUA s drenáží je vyšetřením první volby a nemělo by se oddalovat, pokud MR vyšetření není okamžitě dostupné a absces je zjevný. Pokud je však podezření na další kolekci tekutiny, zobrazení je nezbytné.

Zlatým standardem zobrazovacích metod pro PCD je MR pánve. Je neinvazivní a velice přesná při diagnostice

a klasifikaci perianálních píštělí. Navíc poskytuje informace o lokalizaci onemocnění ve střevě (intraluminální postižení), závažnosti nemoci a kolekci tekutiny hluboko v pánvi. Přesnost zobrazení se pohybuje kolem 76–100 %. Optimální technikou zobrazení je T2 vážená sekvence s potlačením tuku, pro rozlišení mezi tekutinou/hnisem a granulační tkání lze využít T1 váženou sekvenci s podáním gadolinia.

EUS je alternativou MR vyšetření při diagnostice píštělí u PCD, ale jeho přesnost může být limitována omezeným zorným polem a věkem pacienta. Přesnost této metody je 86–95% při klasifikaci píštělí a 62–94% při iden-

tifikaci vnitřního ústí píštěle. Jako doplňkovou zobrazovací metodu lze také využít transperineální ultrazvuk, s podobnou přesností při identifikaci a klasifikaci píštělí jako EUS, nicméně s nižší přesností při diagnostice hlubokých abscesů (47 %). Volba vyšetřovací metody se řídí především dostupností na daném pracovišti, zkušeností a komplexností PCD.

Fistulografie a CT vyšetření jsou výjimečně používány, a to kvůli vysoké radiační zátěži a slabému přínosu při hodnocení anatomického vztahu píštělí ke svalům pánevního dna. Přínosné však mohou být u některých vybraných komplikovaných píštělí.

Pro přesnou diagnostiku a nejvhodnější léčebnou strategii se v současnosti doporučuje kombinace vyšetření, zejména endoskopie a MR/EUS (v závislosti na dostupnosti a zkušenostech) a EUA [134,136,137].

8.5 Léčba

Perianální píštěle a abscesy jsou manifestací CD se závažnými důsledky pro pacientovu QoL. Jejich léčba je v první řadě medikamentózní. Chirurgická léčba pomáhá zvládat komplikace a odstranit bolest. Cílem chirurgické léčby je ošetření septického ložiska, úleva od symptomů, zachování dobré funkce anorekta a zlepšení QoL. Navrhovaný diagnostický a léčebný algoritmus perianálního postižení dle NASPGHAN je uveden ve schématu 3.

8.5.1 Medikamentózní léčba

Dlouhodobým cílem léčby u fistulující PCD je kompletní zahojení abscesu a uzávěr píštěle, zlepšení QoL, zachování kontinence a prevence založení stomie a případné proktektomie.

BL protilátkami proti anti-TNF (IFX nebo ADA) je u komplexní PCD metodou volby. U dospělých pacientů je preferován IFX z důvodu dostupnosti většího množství dat. U dětských pacientů není dostatek kvalitních dat k posouzení vyšší účinnosti jednoho z uvede-

ných anti-TNF preparátů. Ve studiích na dospělých pacientech bylo prokázáno, že kombinovaná léčba anti-TNF s thiopuriny má v porovnání s monoterapií lepší odpověď při hojení píštěle a jejím uzávěru a je zejména vhodná u pacientů s proktitidou.

ATB (metronidazol a ciprofloxacin) v léčbě píštělí zlepšují symptomy a mohou napomáhat jejich hojení. Jejich účinnost je vyšší zejména v kombinaci s imunomodulační terapií a jsou doporučovány jako bridge nebo doplňková léčba pro píštěle.

Thiopuriny mohou mít určitý efekt v léčbě PCD a jsou vhodné spíše v udržovací fázi léčby než v indukci remise.

Kortikoidy a aminosalicyláty se v léčbě PCD zásadně neuplatňují.

EEV je efektivní v indukci i udržení remise lumenální formy CD, avšak údaje o jejím vlivu na léčbu PCD jsou omezené.

Pro účinek MTX a cyklosporinu v léčbě aktivních píštělí chybí důkazy. Takrolimus je efektivní v léčbě aktivních píštělí. Při jeho používání je nutné monitorování terapeutické hladiny k minimalizování jeho toxicity. Může působit i lokálně ve formě mastí.

Při farmakologické léčbě perianálních píštělí se doporučují ATB, imunomodulační léky a anti-TNF terapie. U perianálních abscesů se doporučuje chirurgická drenáž s následnou léčbou ATB a anti-TNF léčba.

Lokální léčba se uplatňuje především u nefistulujícího perianálního onemocnění (fisury, ulcerace, infiltrace, event. striktury rekta). Lokálně lze zkusit podat KS. Relativně dobré zkušenosti jsou s léčbou lokálním takrolimem ve formě masti či čípku v dávce 0,5–1 mg/g 1–2× denně [134,137].

8.5.2 Chirurgická léčba

V případě aktivního zánětu má být chirurgické ošetření pokud možno limitované na drenáž abscesu a úlevu od akutních symptomů. Po ztlumení zánětu je možno plánovat chirurgickou léčbu striktury nebo chronické píštěle.

Drenáž perianálního abscesu je doporučována před zahájením medikamentózní léčby, aby se snížilo riziko septických komplikací umocněných zejména imunopresivní léčbou. U každého abscesu se má předpokládat přítomnost píštěle s vnitřním ústím ve střevě. Neošetřená píštěl bývá obvykle trvalým zdrojem rekurentních abscesů, a proto se doporučuje zajistit derivaci píštěle silastickým drénem, který je ponechán jako prevence rekurence abscesu.

Nekonečný drén (non-cutting seton) je užitečný při prevenci rekurentních abscesů.

Jelikož je každá píštěl potenciálním zdrojem pánevní sepse, je zajištění adekvátní drenáže zásadním krokem. Setonové drény jsou zpravidla dobře dlouhodobě snášeny a zachovávají průchodnost píštěle, brání vzniku rekurentních abscesů a zachovávají integritu externího análního svěrače. Zavedení elastické ligatury (cutting seton) zvyšuje riziko anální inkontinence (54 %) a brání uzávěru píštěle. Dosud nebylo stanoveno optimální načasování pro odstranění setonu, nicméně se doporučuje ponechat zavedený seton alespoň do ukončení indukční fáze léčby anti-TNF, dle jiné práce lze většinou drén odstranit do 2–3 týdnů a v ATB léčbě se pokračuje 10–14 dnů po odstranění drénu [44,136].

U pacientů s proktitidou je chirurgická léčba PCD limitovaná na drenáž abscesů a zavedení nekonečného drénu. Další chirurgické pokusy o uzávěr píštěle jsou doporučovány pouze po dosažení endoskopické remise proktitidy.

Možnosti definitivní chirurgické léčby PCD zahrnují fistulotomii, MAF, použití bioprostetické zátky a LIFT. Pro použití fibrinového lepidla a injekce kmenových buněk zatím nejsou dostatečné důkazy (zatím nebylo do praxe zavedeno).

Fistulotomie

Fistulotomie je léčebnou volbou u symptomatických superficiálních a příleži-

tostně u nízkých intersfinkterických píštělí, vždy s ohledem na zachování kontinence u pacienta. Provádění fistulotomie u pacientů s nízkou transsfinkterickou píštělí je spojeno s vysokým rizikem inkontinence.

Plastika slizničním lalokem

MAF je léčebnou volbou pro uzavření vnitřního ústí píštěle a představuje mobilizaci laloku rektální sliznice, který uzavře primární ústí píštěle ve stěně análního kanálu. Tím se uzavře vysokotlakové ústí píštěle, zatímco sfinkterový komplex zůstane nedotčený. Průměrná úspěšnost této metody byla 64 % (33,3–92,9 %). Výskyt inkontinence se pohyboval kolem 9,4 % a opakovaná intervence byla nutná téměř u 50 % pacientů [138].

Bioprostetické zátky z kolagenu

Bioprostetické zátky z kolagenu nebo z prasečí střevní sliznice jsou vloženy přes vnitřní ústí píštěle a uzavřou trakt píštěle, zatímco sfinkterový komplex je nedotčený. Úspěšnost léčby se v retrospektivních studiích pohybuje kolem 24–88 %, může být ale zvýšena použitím preventivních opatření před dislokací zátky a perioperační ATB léčbou. Zásadním problémem je finanční náročnost této léčby.

Ligace intersfinkterického traktu píštěle

LIFT je výkon založený na uzavření vnitřního ústí píštěle a odstranění infikované tkáně intersfinkterickým přístupem. Účinnost této léčby ve studiích je 56–94 % a očekávány jsou výsledky ze studií na vyšších počtech pacientů [139–141].

Fibrinové lepidlo

Fibrinové lepidlo je složeno z fibrinu a trombinu, při smíchání dochází k tvorbě fibrinové zátky, která stimuluje hojení ran indukci angiogeneze a růstu fibroblastů. Úspěšnost této léčby ve studiích byla různorodá, ze-

jména v důsledku jejich heterogenity, a dle metaanalýzy nebyl prokazatelný rozdíl mezi použitím fibrinového lepidla a konvenční chirurgickou léčbou s ohledem na rekurenci píštěle a výskyt inkontinence.

Mezenchymální kmenové buňky

Mezenchymální kmenové buňky vykazují vysoký stupeň plasticity a schopnost modulace imunitních buněk. Injekce autologních kmenových buněk odvozených z tukové tkáně nebo kostní dřeně do píštěle se zdá být vhodnou a bezpečnou metodou. Přes první slibné výsledky je však potřeba dalších randomizovaných kontrolovaných studií.

Derivační stomie

Derivační stomie je možností pro pacienty s těžkou komplikovanou formou PCD refrakterní na léčbu. Měla by být rezervovaná pro pacienty s nekontrolovatelnou sepsí a destrukcí tkání nebo pro pacienty, u kterých selhala medikamentózní léčba. Po kompletním zhojení PCD může být uvažováno o uzavření stomie, nejdříve však po 6–12 měsících. Je však nutno upozornit na pravděpodobnost rekurence obtíží a návratu ke stomii.

Proktektomie

U pacientů s těžkou formou PCD refrakterní na léčbu vč. derivace střeva je poslední léčebnou možností proktektomie s terminální kolostomií [134,136,137,142].

9. Chirurgická léčba UC

1. Urgentním výkonem při těžké akutní kolitidě (ASC – acute severe colitis) je subtotální kolektomie a založení ileostomie. Rektum je uzavřeno nebo vyvedeno v podobě mukózní píštěle. Následným výkonem je ileoanální anastomóza s vytvořením pouche.
2. Elektivní kolektomie je doporučena u dětí s aktivní nebo na kor-

tikoidech závislou UC trvajícím i přes maximální medikamentózní terapii nebo při nalezení buněčné dysplazie.

3. Současným standardním plánovaným výkonem v chirurgické léčbě UC je dvoudobá restorativní proktokolektomie s IPAA a pojistnou ileostomií.
4. U vybraných pacientů lze použít restorativní proktokolektomii s IPAA bez pojistné ileostomie.
5. Proktokolektomie s trvalou ileostomií může být v případech selhání předchozích technik definitivním řešením.
6. Kolektomie s přímou endorectální pull-through anastomózou bez pouche stejně jako kolektomie s ileorektální anastomózou a pravidelnými endoskopickými kontrolami ponechaného rekta mohou mít své individuální indikace.
7. Před plánovanou operací by měla být opětovně potvrzena diagnóza UC vč. ileokoloskopie.
8. Laparoskopický přístup je považován u dětí za bezpečný s nízkým počtem komplikací a lepšími kosmetickými výsledky.
9. Předoperační užívání KS (≥ 20 mg prednisolonu denně) po dobu delší než 6 týdnů je spojeno s vyšším výskytem komplikací. KS by proto měly být před operací vysazeny. Jejich podání bezprostředně po operaci však může být nezbytné.
10. Pacienti, kteří v dětském věku podstoupili IPAA, by měli být dále sledováni.
11. Současná anti-TNF terapie není kontraindikací chirurgické léčby.
12. Chirurgická léčba má být soustředěna na pracoviště s dostatečnými zkušenostmi s výkonem i pooperační péčí (zázemí dětského IBD centra).

9.1 Indikace

Chirurgická léčba UC by měla být indikována u dětských pacientů, kteří trpí symptomy choroby i přes mnoho-

násobnou imunosupresivní medikací, a zejména u těch s kortikodependencí. Nejčastější indikací chirurgické léčby je chronicky probíhající onemocnění závislé na KS. Obecně platí, že u pacientů s mírně až středně těžkou UC se mají vyzkoušet efektivní dávky imunomodulačních látek a IFX před chirurgickou léčbou.

Nejčastější indikace kolektomie jsou selhání farmakologické léčby, krátké remise onemocnění, těžké vedlejší účinky léčby. Nedostatečná kontrola nemoci se odráží na zpomalení růstové rychlosti, opoždění puberty, neadekvátním stavu výživy a negativním ovlivnění kostní hmoty.

9.2 Předoperační fáze

Na základě zkušeností s dospělými pacienty není nutná předoperační příprava střeva. Předoperační užívání vysokých dávek KS, hypoalbuminemie a malnutrice jsou sdruženy s vyšším počtem komplikací. Metaanalýza pěti studií odhalila vyšší počet časných pooperačních komplikací u pacientů léčených IFX před kolektomií [143]. IFX se má vysadit 8 týdnů před chirurgickou léčbou. Thiopuriny a kalcineurinové inhibitory nejspíše komplikace neovlivňují. Riziko tromboembolických komplikací u dětských ambulantních pacientů s UC je nízké a rutinní profylaxe není nutná [144].

9.3 Typy výkonů

Na základě srovnávacích studií se v současnosti dětskými chirurgy upřednostňuje dvojdobá restorativní proktokolektomie s J pouchem, IPAA a pojistnou ileostomií před přímým pull-through [144]. Metaanalýza pěti pediatrických studií s 306 pacienty uvedla, že přímý ileoanální pull-through byl spojen s vyšším rizikem rozpadu anastomózy (15 % u pull-through vs. 8 % u IPAA s J pouchem), s vyšším výskytem perianálních abscesů (20 vs. 10 %) a s vyšší frekvencí stolic po operaci [145]. Podobný počet časných a pozdních komplikací ukázala

i multicentrická studie se 112 pacienty po přímém pull-through a 91 pacienty po IPAA s J pouchem. Počet stolic byl ve skupině pacientů po přímém pull-through vyšší, i když se rozdíl během delší doby sledování (po 24 měsících) snížil na 6,2 stolice denně u pacientů s pouchem a 8,4 stolice u pacientů s přímým pull-through [146]. Počet stolic a kontinence stolice jsou významným faktorem QoL a svědčí ve prospěch restorativní proktokolektomie s IPAA. Vytvoření pouche je však spojeno s rizikem vzniku pouchitidy, zvláště u velmi mladých pacientů, a proto má v této věkové skupině technika přímého pull-through stále své opodstatnění.

Trojdobá operace (kolektomie s ileostomií, vytvoření J pouche a IPAA s pojistnou ileostomií a následně uzavření ileostomie) má své místo u pacientů s vysokou dávkou KS, u těch, kteří trpí těžkou malnutricí, kteří vyžadují urgentní kolektomii pro refrakterní ASC, a v případech, kdy nebyla zcela vyloučena diagnóza CD [147].

Restorativní proktokolektomie bez pojistné ileostomie (jednodobá operace) byla publikována v léčbě dospělých pacientů již v roce 1986 a postupně se prosadila také u pediatrických nemocných. Je vhodná pouze pro vybrané pacienty s nízkou aktivitou onemocnění, kteří jsou v dobrém nutričním stavu a nejsou léčeni KS. Je však spojena s vyšším výskytem komplikací. U jednodobého postupu je zřetelně kratší doba operace a menší počet nutných dilatací IPAA. Problematický je výběr pacientů pro jednodobý postup, skutečný přínos pro QoL a náklady v případě komplikací [144].

Kolektomie a ileorektální anastomóza s ponechaným rektum je v současnosti považována za kontroverzní, protože vyžaduje trvalé endoskopické kontroly ponechaného rekta, při relapsu UC v rektu pokračování medikamentózní léčby a přináší riziko maligního zvratu [144]. Při porovnání kolektomie s přímou endorectal

pull-through ileoanální anastomózou a kolektomie s použitím J pouche a IPAA byly shledány lepší výsledky u pacientů, u kterých byl použit J pouch. Pacienti po kolektomii s ileorektální anastomózou mají vyšší procento počtu stolic s nepříjemnou urgencí. Téměř polovina z nich musela v následujících 20 letech podstoupit dodatečnou resekci rekta. Ileorektální anastomóza může přicházet v úvahu u mladých pacientek, protože metaanalýza publikovaných sdělení o riziku ženské neplodnosti v závislosti na použité operační technice ukázala, že riziko neplodnosti bylo u 411 žen s ileorektální anastomózou 15 %, zatímco u 481 žen po IPPA s J pouchem stoupl až na 48 % [143,148].

U kteréhokoli z výše zmíněných postupů je vhodná a bezpečná i laparoskopicky asistovaná kolektomie [144].

10. Infekční komplikace a problematika vakcinace

1. BL a imunosupresivní léčba jsou rizikovými faktory vzniku infekčních komplikací, a to především oportunních infekcí.
2. Vakcinace neživými vakcínami je možná v jakékoli fázi imunosupresivní a BL.
3. Vakcinace živými vakcínami je možná 3 týdny před zahájením nebo min. 3 měsíce po ukončení imunosupresivní nebo BL.
4. U dětských pacientů s IBD doporučujeme očkování proti pneumokoku, varicelle, lidskému papilomaviru a chřipce a event. přeočkování proti hepatitidě B.
5. Efekt vakcinace může být u pacientů na imunosupresivní terapii změněný. Tvorba protilátek může být snižena a „booster efekt“ nedostatečný. Vhodné je proto v některých případech sérologické ověření titru protilátek, event. přeočkování pacienta.
6. U některých pacientů s CD může poskytnout indukční terapie EEV

v době diagnózy časový prostor pro doplnění chybějícího očkování, avšak vždy je nutné zvážit nevýhody odložení zahájení imunosupresivní léčby.

10.1 Infekční komplikace

Imunosupresivní léčba (kortikoidy, thiopuriny, MTX, kalcineurinové inhibitory), vč. BL, je rizikovým faktorem vzniku infekčních komplikací, zejména oportunních infekcí. Se zvýšeným rizikem infekčních komplikací je spojena celková denní dávka KS odpovídající 20 mg a více prednisolonu po dobu alespoň 2 týdnů [149,150]. Riziko infekce významně stoupá v případě kombinované terapie (BL, imunosupresivum, KS) [150]. Kombinace dvou skupin léčiv zvyšuje riziko trojnásobně, trojkombinace 17násobně. Malnutrice je pak dalším významným rizikovým faktorem oportunních infekcí, nutriční rehabilitace je tedy u takových pacientů naprosto zásadní [1,149,150]. BL bývá spojena s vyšším rizikem rozvoje intracelulárních infekcí (např. TBC), ale i jiných bakteriálních (pneumokok), virových (herpetické viry) nebo mykotických infekcí. Při BL se relativně často objevují kožní (pyodermie) a respirační infekce. U pacientů s relapsem kolitidy je důležité vždy vyloučit infekci *C. difficile* a CMV.

10.1.1 Infekce TBC

Potlačení účinku TNF- α může vést ke vzplanutí latentní TBC. Proto je nutné před zahájením anti-TNF léčby vyloučit latentní formu TBC [149,150] (schéma 1). Vzhledem ke zvýšenému riziku intracelulárních infekcí v průběhu anti-TNF léčby je nutné klinické monitorování pacientů s cílem vyloučení aktivní formy TBC, která by byla důvodem k vysazení terapie. Očkování ani přeočkování není v současné době povinné a jeho případná aplikace by se měla řídit zásadami pro podání živé vakcíny u pacientů léčených imunosupresivou a BL.

10.2 Vakcinace

10.2.1 Infekce virem HBV

U každého pacienta je před zahájením imunosupresivní terapie (vč. kortikoidů) a/nebo BL nutné vyšetření přítomnosti HBV infekce [149].

U séronegativních pacientů je před zahájením imunosupresivní a/nebo BL doporučována vakcinace z důvodů možného vzplanutí virového onemocnění v průběhu léčby.

Účinnost očkování proti viru hepatitidy B bývá u imunosuprimovaných pacientů méně efektivní. V takových případech je nutné podání další dávky vakcíny a po ukončení očkování je doporučováno sérologicky ověřit titer anti-HBs protilátek.

U chronických nosičů HBsAg je doporučována profylaktická léčba antiviroty. Měla by být zahájena 2 týdny před podáním imunosupresivní a/nebo BL, trvat po celou dobu léčby a být ukončena za 6 měsíců po vysazení imunosupresivní a/nebo BL [149].

10.2.2 Infekce virem varicella-zoster

Primoinfekce nebo reaktivace latentní infekce (pásový opar) u imunosuprimovaného pacienta mohou být spojeny s rozvojem závažných orgánových komplikací (pneumonie, hepatitida, encefalitida, trombocytopenie), které mohou být spojeny s fatálním průběhem. Před zahájením imunosupresivní léčby je proto důležité ověřit, zda byl nemocný očkovaný proti viru varicella-zoster (VZV) nebo jestli onemocněl již v minulosti prodělal [149].

V případě negativní anamnézy je vhodné zvážit očkování dvěma dávkami vakcíny, pokud to klinický stav pacienta dovolí. V praxi je však vzhledem k aktivitě onemocnění a nutnosti zahájit imunosupresivní terapii tento postup u většiny pacientů obtížně proveditelný.

Pokud pacient jeví příznaky infekce (neštovice, pásový opar), je indikováno podání antivirové terapie (aciclovir) a přerušování imunosupresivní léčby.

U těžce imunosuprimovaného neimunizovaného pacienta, který byl

v kontaktu s VZV infekcí, je doporučeno do 96 hod od expozice provést pasivní imunizaci hyperimunním Ig VZV-IgG (podání i. m., v dávce 125 IU/10 kg tělesné hmotnosti; nepřekračovat však dávku 625 IU) a následně pacienta pečlivě monitorovat po dobu 28 dnů, jelikož v důsledku pasivní imunizace může dojít k prodloužení inkubační doby nemoci [149].

10.2.3 Infekce lidským papilomavirem (HPV)

Očkování proti lidskému papilomaviru (HPV – human papilomavirus) je určeno dívkám a ženám ve věku od 9 do 26 let pro prevenci prekancerózních nebo dysplastických lézí, které jsou způsobené HPV virem typu 1, 6, 11 a 16. Je vhodné zahájit toto očkování ještě před prvním sexuálním kontaktem, tj. před první možnou expozicí HPV. Pro pacienty s IBD platí v tomto ohledu stejná doporučení jako pro běžnou populaci.

10.2.4 Infekce virem H1N1

U pacientů s IBD na imunosupresivní nebo BL bylo popsáno zvýšené riziko komplikací při onemocnění virem chřipky A (H1N1). Vakcinace proti viru sezónní chřipky nechrání proti viru H1N1, avšak vzhledem k riziku nákazy tímto typem viru je vakcinace taktéž doporučena u všech imunosuprimovaných pacientů.

Pacientům na imunosupresivní nebo BL by měla být aplikována vakcína proti viru sezónní chřipky, viru H1N1 a pneumokoková polysacharidová vakcína, která by mohla snížit riziko komplikací při naze virem H1N1.

Pacienti na imunosupresivní nebo BL, kteří přišli do kontaktu s osobou s potvrzenou nebo suspektní infekcí virem H1N1, by měli obdržet profylaktickou antivirovou terapii oseltamivirem [149] (tab. 8).

Antivirová terapie oseltamivirem by měla být zahájena u všech pacientů s infekcí H1N1, kteří jsou na imunosupresivní nebo BL (tab. 9).

Tab. 8. Dávkování profylaktické terapie oseltamivirem u pacientů, kteří přišli do kontaktu s potvrzenou nebo suspektní infekcí H1N1, a kteří jsou na imunosupresivní nebo BL.

Tab. 8. Dosing of prophylactic therapy with oseltamivir in patients on immunomodulator or biological therapy with a history of contact with confirmed or suspected H1N1 infection.

Tělesná hmotnost (kg)	Doporučena profylaktická dávka na 10 dní
≤ 15	30 mg 1× denně
> 15–23	45 mg 1× denně
> 23–40	60 mg 1× denně
> 40	75 mg 1× denně

BL – biologická léčba

Tab. 9. Dávkování terapie oseltamivirem u pacientů s prokázanou infekcí H1N1, kteří jsou na imunosupresivní nebo BL.

Tab. 9. Dosing of oseltamivir therapy in patients with confirmed H1N1 infection who are treated with immunomodulators or biological therapy.

Tělesná hmotnost	Doporučená terapeutická dávka na 5 dní
≤ 15	30 mg 2× denně
> 15–23	45 mg 2× denně
> 23–40	60 mg 2× denně
> 40	75 mg 2× denně

BL – biologická léčba

Profylaktické podávání antivirotik v případě, že pacient nebyl vystaven expozici H1N1, se nedoporučuje.

Ke zhodnocení aktuálního stavu imunizace lze využít protokolu na www.gastroped.cz.

11. Komplikace medikamentózní léčby IBD

1. BL a imunosupresivní léčba jsou rizikovými faktory vzniku infekčních komplikací, a to především oportunních infekcí.
2. U pacienta s projevy intolerance AZA lze zvážit převedení na 6-merkaptopurin (6-MP) nebo zvážit kombinovanou terapii AZA a alopurinolu.
3. Terapie thiopuriny je spojena s vyšším rizikem vzniku lymfoproliferativních onemocnění, a to zejména lymfomů non-Hodgkinského typu. Jelikož je toto riziko vyšší u EBV (virus Epstein-Barrové) séronega-

tivních jedinců, je ověření EBV statusu doporučováno u všech IBD pacientů před zahájením imunosupresivní terapie.

4. Terapie thiopuriny je spojena se zvýšeným rizikem nemelanomových nádorů kůže. Celoživotní ochrana před slunečním zářením a sledování kožních lézí, event. kontroly dermatologem, jsou doporučovány u všech pacientů léčených v současnosti nebo v minulosti thiopuriny.
5. K nejčastějším nežádoucím účinkům anti-TNF terapie patří kožní projevy (psoriáziformní léze, generalizovaná psoriáza), které zpravidla nejsou důvodem k ukončení terapie anti-TNF.
6. Terapie anti-TNF bývá spojena se zvýšenou tvorbou ANA protilátek. Izolovaná ANA pozitivita bez klinických symptomů není důvodem k vysazení BL. Léky indukovaný systémový lupus s jednoznačnými

klinickými projevy je naopak důvodem k ukončení stávající anti-TNF terapie a vede k úpravě stavu.

7. Monoterapie anti-TNF pravděpodobně není spojena se zvýšeným rizikem malignit. Předpokládá se ale, že konkomitanti terapie AZA naopak rizikovým faktorem vzniku malignit je.
8. Konkomitanti terapie AZA je doporučována min. po dobu prvních 6 měsíců od zahájení terapie anti-TNF.

11.1 Exkluzivní enterální výživa

EEV je spojena s minimem komplikací, proto je v pediatrii jednoznačně preferována. Při EEV se může objevit mírná elevace aminotransferáz, po vysazení výživy ale dochází k jejich poklesu. Prevencí vzniku akutní pankreatitidy v důsledku podávání velkých objemů hyperkalorické EEV je optimalizace dávkování a správný výpočet kalorické potřeby.

11.2 Kortikosteroidy

- a) Terapie kortikoidy odpovídající dávce prednisolonu ≥ 20 mg po dobu alespoň 2 týdnů je spojena se zvýšeným rizikem infekčních komplikací [1,149,150].
- b) Léčba kortikoidy je spojena s řadou nežádoucích účinků (kosmetické, metabolické, psychologické). U dětí je na rozdíl od dospělých spojena s častějším výskytem osteoporózy, katarakty a glaukomu. Dlouhodobá kortikoterapie je navíc doprovázena signifikantní poruchou růstu.
- c) Kortikodependence je definována jako rekurence symptomů nemoci po předchozím dosažení remise za pomoci KS, ke které dojde při snižování dávky KS nebo do 3 měsíců po vysazení KS nebo pokud není možné vysazení KS do 14–16 týdnů [144]. Kortikodependence je v průběhu prvního roku sledování popisována u 45 % dětí s UC léčených KS v době diagnózy [144]. V prevenci vzniku kortikodependence sehra

roli optimalizace terapie 5-ASA, adjuvantní terapie klyzmaty a zvažení časného zahájení terapie thiopuriny nebo biologiky.

11.3 Thiopuriny

11.3.1 Hematologické abnormality

Stanovení genotypu TPMT může pomoci odhalit pacienty s rizikem časné hluboké myelosuprese, a jeho vyšetření je proto doporučováno před zahájením terapie [1,144]. Nicméně cytopenie se může vyskytnout i u pacientů s normální aktivitou TPMT [1]. V průběhu prvních měsíců terapie je proto nutná častější monitorace krevního obrazu (první měsíc v intervalu 1–2 týdnů, poté s odstupem měsíce), dále pak v intervalu 3 měsíců. Redukce dávky je obvykle nutná u heterozygotních pacientů [1]. U homozygotních pacientů nebo jedinců s velmi nízkou aktivitou TPMT je terapie thiopuriny kontraindikována.

Znovuzahájení terapie thiopuriny po leukopenii může být zvaženo za předpokladu použití nižší úvodní dávky.

11.3.2 Projevy intolerance

V prvních týdnech po zahájení terapie AZA se může u 3–4 % jedinců objevit pankreatitida, její vznik není závislý na dávce a léčba AZA musí být zpravidla ukončena. Dalšími nežádoucími účinky nezávislými na dávce mohou být gastrointestinální symptomy, horečka, chřipkovité příznaky, myaglie, artralgie a rush [1].

Vzestup hladin aminotransferáz na nejméně dvojnásobek normy může být přechodný nebo zcela vymizet po snížení dávky, event. vysazení léku [1].

U pacienta s projevy intolerance AZA (vyjma pankreatitidy) lze zvážit převedení na 6-MP nebo zvážit kombinovanou terapii AZA a alopurinolu (který může bezpečně a efektivně optimalizovat produkci 6-TG, 6-TGN a redukovat hladinu 6-MMP). Při použití této kombinace je doporučováno snížit dávku AZA na 25 % maximální dávky tolerované v monoterapii a dávku

alopurinolu u dětských pacientů redukovat na 50 mg dle tělesné hmotnosti (tj. u dětí s tělesnou hmotností < 30 kg) [1].

Stanovení metabolitů thiopurinů (6-TGN a 6-MMP) by mohlo být výhodné v případě hepatopatie, cytopenie, nedostatečné efektivitě nebo při hodnocení compliance [144].

11.3.3 Lymfomy

Riziko vzniku lymfoproliferativních onemocnění je u pacientů léčených AZA zvýšené přibližně 4x ve srovnání se zdravou populací, i když data týkající se dětských pacientů nejsou tak alarmující [1]. Jedná se zejména o lymfomy non-Hodgkinského typu (NHL) spojené s infekcí EBV. Jelikož je u EBV séronegativních pacientů toto riziko vyšší, je doporučováno vyhodnotit EBV status ještě před zahájením terapie thiopuriny. Velice vzácnou komplikací je hepatosplenický T buněčný lymfom pozorovaný zatím u celkem 40 mladých pacientů s IBD, z nichž většina byli muži mladší 20 let [1]. Po vysazení léčby se riziko vrací na hodnoty běžné populace. V souvislosti s primoinfekcí EBV byl u pacientů s IBD léčených thiopuriny popsán syndrom aktivovaných makrofágů i s fatálním průběhem.

11.3.4 Nemelanomové nádory kůže

Užívání thiopurinů je spojeno s 4–5x vyšším rizikem vzniku nemelanomových nádorů kůže [1]. Není jisté, zda riziko zvýšeného výskytu přetrvává i po ukončení imunosupresivní terapie [151]. Celoživotní ochrana před slunečním zářením a pravidelné sledování kožních lézí, event. kontroly dermatologem, jsou doporučovány u všech pacientů léčených thiopuriny (u dospělých pacientů doporučeno 1x ročně).

11.3.5 Gynekologické malignity

U dospělých pacientů je vzhledem ke zvýšenému riziku gynekologických

malignit doporučeno gynekologické vyšetření 1x ročně [152].

11.4 Metotrexát

Nejčastějším nežádoucím účinkem je nauzea, zvracení, chřipkovité příznaky a elevace aminotransferáz, která bývá pozorována až u 30 % případů. Při vysazení léku nebo snížení dávky dochází k úpravě hodnot do normy [1].

Teratogenita je nejzávažnější toxicitou komplikací, z tohoto důvodu není možné užívání MTX v graviditě. Vzhledem k tomu je před zahájením terapie nutná dostatečná informovanost pacienta i jeho rodiny a je třeba diskutovat otázku kontracepce. Při plánování gravidity je nutné vysazení MTX s předstihem min. 3 měsíců.

11.5 Biologická léčba

11.5.1 Alergické reakce

Časné, tzv. infuzní reakce se mohou objevit v průběhu infuze nebo do 2 hod po jejím podání. Typickými projevy jsou třesavka, horečka, dušnost, palpitace, nauzea, bolesti hlavy, rush v obličeji [1]. Závažné reakce doprovázené významnou hypotenzí se objevují v 1 % případů. Mohou být spojeny s přítomností protilátek proti IFX.

Opožděné reakce se objevují typicky 3.–12. den po podání infuze (výjimečně již den po podání) a bývají doprovázeny významnými bolestmi kloubů, celkovou slabostí, únavou, otoky, exantémem. Jedná se o reakci imunokomplexového typu, která vede ve většině případů k ukončení terapie.

11.5.2 Paradoxní autoimunitní reakce

Kožní projevy

Kožní projevy (psoriaziformní léze a palmoplantární pustulozní psoriáza) patří k nejčastějším komplikacím BL. Nejčastěji se jedná o ekzematické až psoriaziformní kožní změny lokalizované nejčastěji na obličeji a ve křtici. Zcela výjimečně jsou tyto změny důvodem k ukončení BL. Časné odeslání pacienta k dermatologovi může

zahájením efektivní lokální terapie kožní nález významně zlepšit. Vzácně se mohou objevit také kožní projevy vaskulitidy (leukocytoklastická vaskulitida).

Léky indukovaný lupus-like syndrom

Léky indukovaný lupus-like syndrom je vzácnou komplikací manifestující se progredujícími bolestmi menších kloubů a ranní ztuhlostí znemožňující běžné denní aktivity. Aplikace BL je spojena s nárůstem ANA pozitivita u velké části pacientů, zejména pak dívek s CD (20–29 %) [1]. Vznik klinických obtíží a následný rozvoj systémového lupus erythematos (SLE) je však vzácný. Samotná pozitivita ANA protilátek není důvodem k ukončení terapie. Naproti tomu u manifestního SLE vede vysazení biologika k vymizení obtíží.

11.5.3 Nádorová onemocnění

Zdá se, že monoterapie anti-TNF nevede ke zvýšení rizika vzniku malignit. Kombinovaná terapie (imunosupresivy) je naopak rizikovým faktorem. Metaanalýza 26 studií sice prokázala 3× vyšší riziko vzniku NHL oproti běžné populaci, většina pacientů však byla současně léčena thiopuriny, jejichž užívání je již v monoterapii spojeno se zvýšeným rizikem NHL [153].

Velice vzácnou komplikací BL může být výskyt hepatosplenického T buněčného lymfomu (HSTCL). Ve všech dosud popsáných případech však pacienti byli léčeni i imunosupresivy. HSTCL je spojen s monoterapií thiopuriny (viz výše), avšak při kombinované léčbě s anti-TNF je toto riziko ještě vyšší [151,154].

Je možné, že anti-TNF léčba zvyšuje mírně riziko vzniku melanomu, ale data v tomto ohledu jsou rozporuplná [151].

11.6 Kombinovaná imunosuprese

Názory na kombinovanou imunosupresivní terapii jsou v současné době kontroverzní. Studie SONIC sice prokázala

vyšší efektivitu kombinované imunosuprese s IFX u AZA-naivních dospělých pacientů [155], naproti tomu další studie (ACCENT I, II) u dospělých pacientů neprokázaly vyšší efektivitu u jedinců, kteří v minulosti AZA užívali, a těmi na monoterapii biologikem [43]. Podobné výsledky přinesla i studie CHARM [48]. Nicméně retrospektivní analýza BSGHAN u 70 dětí prokázala u pacientů léčených ADA vyšší efektivitu kombinované imunosuprese než monoterapie [156]. Další studie prokázala, že kombinovaná imunosuprese byla v době zahájení terapie IFX spojena s menším počtem infuzních reakcí a menším výskytem protilátek proti IFX [157]. Stejně výsledky přinesla metaanalýza, která potvrdila, že kombinovaná terapie s AZA je spojena s lepšími klinickými výsledky než monoterapie IFX, a to i u pacientů, kteří v minulosti selhali na léčbě AZA [158]. Prospektivní randomizovaná studie DIAMOND u 176 dospělých pacientů s CD neprokázala rozdíl v klinické účinnosti mezi skupinou léčenou monoterapií ADA a skupinou léčenou kombinovanou imunosupresí (ADA + AZA) [159]. Recentní polská studie randomizovala 78 dětských pacientů k ukončení terapie AZA po 6 měsících terapie IFX a k pokračování terapie AZA po dobu 1 roku. Výsledky byly v obou skupinách srovnatelné [160]. Na druhou stranu, nevýhodou kombinované imunosuprese AZA + anti-TNF je zvýšené riziko lymfomů. S ohledem na uvedená fakta se zdá být výhodné použití konkomitantní terapie AZA alespoň po dobu prvních 6 měsíců anti-TNF terapie. Následně by mělo být pokračování v kombinované imunosupresi přehodnoceno po zohlednění potenciálních rizikových faktorů (věk a pohlaví pacienta, výskyt oportunních infekcí, výskyt nežádoucích účinků). Ukončení kombinované imunosuprese je smysluplné po dosažení hluboké remise (slizničního hojení) a je spojeno s rizikem relapsu onemocnění.

12. Anémie u IBD

- Po anémii je třeba aktivně pátrat u každého pacienta s IBD. Závažnost anémie koreluje s rozsahem postižení střeva a aktivitou IBD.
- Definice anémie u pacientů s IBD se neliší od běžné zdravé populace.
- Při běžném screeningu anémie je nutné vyšetřit krevní obraz a diferenciální rozpočet (KO + dif.), feritin a CRP. Při prokázané anémii jsou indikována podrobnější vyšetření.
- Screening deficitu B₁₂/folátů je doporučeno provádět 1× ročně u pacientů s rizikovými faktory (např. stav po ileocekální resekci) nebo při makrocytóze u nemocných, kteří neužívají thiopuriny.
- Lékem volby v případě závažné anémie z deficitu železa (hemoglobin (Hb) < 100 g/l) a u pacientů s chronicky aktivním IBD je intravenózní železo. V případě nedostatečné odpovědi při optimalizované léčbě IBD je možné zvážit současnou léčbu erytropoetinem (EPO).
- Léčba anémie chronických chorob spočívá v léčbě základního onemocnění. Krevní transfuze je indikována při poklesu Hb pod 70 g/l.

12.1 Definice anémie

Definice anémie u pacientů s IBD se neliší od běžné zdravé populace (–2 SD průměrných normálních hodnot Hb vzhledem k věku a pohlaví). U IBD se jedná nejčastěji o anémii z deficitu železa (IDA – iron deficiency anemia), o anémii chronických chorob (ACD – anemia of chronic diseases) nebo o jejich kombinaci [161]. Prevalence anémie je u dětí s IBD ještě vyšší než u dospělých [162].

12.2 Screening anémie

12.2.1 Laboratorní screening

Kompletní krevní obraz, feritin v séru a CRP.

12.2.2 Frekvence vyšetření

- U nemocných v remisi nebo s lehkou aktivitou nemoci každých 6–12 měsíců.

Tab. 10. Stupeň deficitu železa podle feritinu a saturace transferinu u dospělých.

Tab. 10. Levels of iron deficiency in adults according to levels of ferritin and transferrin saturation.

Stupeň deficitu železa	Feritin mg/l	TfS (%)
deplece zásob železa u zdravých dospělých nebo u nemocných s IBD v remisi	< 30	< 20
deplece železa u nemocných s aktivním IBD	< 100	< 20
přiměřené zásoby železa	> 100	20–50
riziko přetížení železem	> 800	> 50

IBD – idiopatický střevní zánět, TfS – saturace transferinu

- U ambulantních pacientů s aktivním onemocněním min. každé 3 měsíce.
- Nemocní s rizikem deficitu vitamínu B₁₂/kyselina listová (postižení tenkého střeva, resekce) – hladiny B₁₂/acidum folicum min. 1× ročně nebo je-li přítomna makrocytóza u nemocných, kteří neužívají thiopuriny.

Tab. 11. Hodnocení laboratorních nálezů u IDA a ACD.

Tab. 11. Evaluation of laboratory findings in IDA and ACD.

Laboratorní nálezy	IDA bez přítomnosti známek zánětu	IDA v přítomnosti známek zánětu	ACD
TfS (%)	< 20 %	< 20 %	< 20 %
feritin	< 30 mg/l	< 100 mg/l	> 100 mg/l
sTfR/log feritin	> 1	> 1	< 1

ACD – anémie chronických onemocnění, IDA – anémie z nedostatku železa, TfS – saturace transferinu, sTfR – solubilní transferinový receptor

12.3 Diagnostika anémie

- Minimum vyšetření – indexy červených krvinek: šíře distribuce erytrocytů (RDW – red distribution width) a střední objem erytrocytů (MCV – mean cell volume), počet retikulocytů, diferenciální rozpočet, feritin v séru, saturace transferinu (TfS) a CRP.
- Další vyšetření, pokud není stanoven typ anémie – hladina vitamínu B₁₂, kyselina listová, haptoglobin, hypochromní erytrocyty (%), Hb v retikulocytech, laktát dehydrogenáza, solubilní transferinový receptor (sTfR), kreatinin a urea.
- V diferenciální diagnostice je nutno zvažovat infekce, nežádoucí účinky léčby, případně malignity [161].
- Pokud příčina anémie zůstává nejasná, konzultovat hematologa.

12.3.1 Deficit železa

Diagnostická kritéria deficitu železa (ID – iron deficiency) závisí na aktivitě střevního zánětu (tab. 10).

Pacienti bez klinických, endoskopických nebo biochemických známek aktivity zánětu: feritin < 30 µg/l, sTfR/F index > 2, v přítomnosti zánětu: feritin ≤ 100 µg/l může svědčit pro deficit železa, sTfR/F index > 1.

12.3.2 Funkční deficit železa

Funkční deficit železa provází zánětlivé stavy – slizniční blok resorpce železa, retence v retikuloendoteliálním systému a nedostupnost železa pro krvetvorbu:

- feritin > 100 µg/l a TfS < 20 %,
- sTfR/log feritin < 1 (vylučuje skutečný ID),
- ↑ % hypochromních erytrocytů a/nebo ↓ Hb v retikulocytech

12.3.3 Anémie chronických chorob

- Normochromní, normocytární anémie, funkční deficit železa.
- V přítomnosti klinických nebo biochemických známek zánětu, diagnostická kritéria pro ACD jsou feritin > 100 µg/l a TfS < 20 %, sTfR/log feritin < 1.
- Je-li feritin mezi 30 a 100 µg/l, jedná se pravděpodobně o kombinaci ACD a skutečného deficitu železa, sTfR/F index > 1.

Diagnostická kritéria IDA, ACD a kombinované ACD a deficitu železa (ACD/ID) u nemocných s IBD jsou uvedena v tab. 11.

12.4 Léčba anémie

12.4.1 Léčba IDA

Při perorální suplementaci železa na léčbu odpovídají prakticky jen nemocní v remisi nebo s mírnou aktivitou IBD a s mírným stupněm anémie [161]. Dodržení obecných doporučení týkajících se perorální suplementace zvyšuje efekt terapie.

Indikace intravenózní suplementace

- klinicky aktivní IBD,
- Hb < 100 g/l,
- intolerance nebo nedostatečný efekt perorální suplementace,
- současná terapie EPO,
- preference pacienta.

Aby byla terapie úspěšná a s minimem nežádoucích reakcí, je nutné dodržet obecná doporučení týkající se dávkování, ředění a rychlosti aplikace jednotlivých intravenózních preparátů železa [161]. I přes dobře vedenou a efektivní terapii je riziko recurence IDA u pacientů s IBD vysoké [161].

12.4.2 Léčba ACD

Nejdůležitějším opatřením je léčba základního onemocnění – potlačení zá-

Tab. 12. Rizikové faktory hluboké žilní trombózy.

Tab. 12. Risk factors of venous thromboembolism.

Rizikové situace	Medikace
velký chirurgický zákrok	orální kontracepce
imobilizace	kortikosteroidy
zavedený centrální žilní katetr	(thalidomid)
dehydratace	Onemocnění
kouření	obezita
Laboratorní odchylky	antifosfolipidový syndrom
vrozený trombofilní stav	chronické zánětlivé onemocnění
hyperhomocysteinemie	diabetes mellitus
hypercholesterolemie	malignita

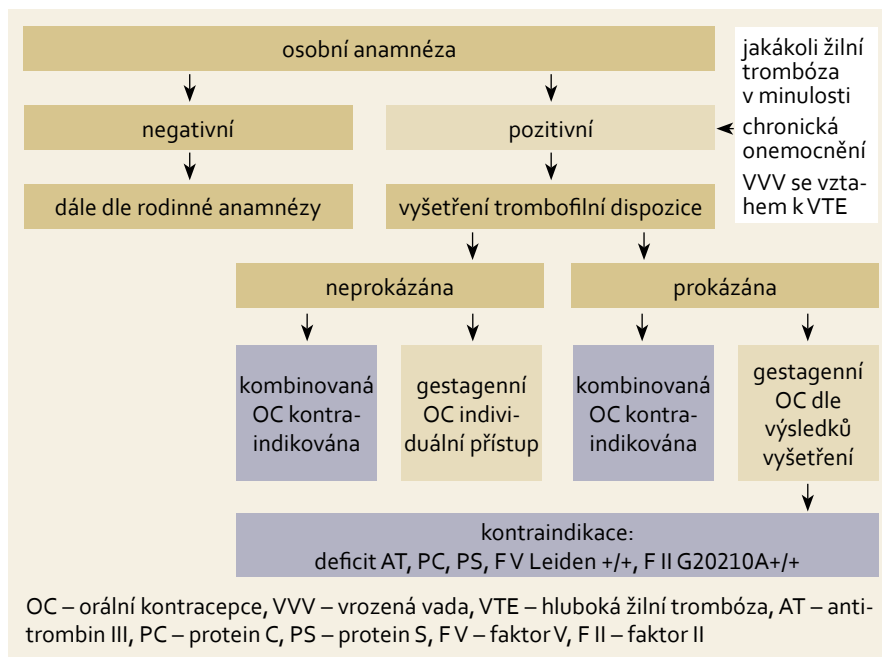
Tab. 13. Doporučená vyšetření před nasazením orální kontracepce.

Tab. 13. Recommended examination before start of oral contraception.

Laboratorní vyšetření:

KO + dif., APTT, PT, FBG, D dimer, AT, PC, PS, APC-R, F VIII; lipidový metabolismus vč. lipoprotein (a), homocystein; genetika: FV Leiden, F II G20210A

APTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas, PT – protrombinový čas, FBG – fibrinogen, AT – antitrombin III, PC – protein C, PS – protein S, APC-R – APC-resistance, F VIII – faktor VIII, F V – faktor V, F II – faktor II

**Schéma 4. Volba orální kontracepce dle osobní anamnézy.**

Scheme 4. Selection of oral contraception according to personal history.

nětlivé aktivity, prevence krevních ztrát střevní sliznicí a dosažení remise. U pacientů s ACD i přes optimalizovanou léčbu IBD a s nedostatečnou odpovědí na intravenózní suplementaci železa lze léčbu kom-

binovat s EPO) [161]. Transfuze krve je indikována pouze v případě život ohrožující anémie, při poklesu koncentrace Hb pod 70 g/l nebo jsou-li přítomny klinické příznaky nebo rizikové faktory. Po transfuzi by měla ná-

sledovat intravenózní suplementace železa.

13. Orální kontracepce a prevence trombóz u IBD

- IBD patří mezi trombofilní stavy. Riziko VTE se při relapsu zvyšuje až 15x.
- U každého pacienta s IBD by měla být známa osobní i rodinná anamnéza s ohledem na rizikové faktory trombózy.
- Orální kontraceptiva (OC) zvyšují riziko trombózy. Před event. nasazením OC je potřeba důkladného vyšetření a stanovení rizika VTE. Zvážení užívání OC je individuální. Je třeba vybrat vhodnou formu OC. Jsou situace, kdy je OC u pacientů s IBD kontraindikována.
- Prevence a profylaxe VTE u pacientů s IBD:
 - Indikace antikoagulační profylaxe nejsou definovány žádnou klinickou studií.
 - U pacientů s IBD bez dalšího rizikového faktoru se paušálně podávání prevence VTE nedoporučuje.
 - Pokud bude pacientka užívat OC, měla by být v přítomnosti dalšího rizikového faktoru zajištěna antitrombotickou prevencí.
 - Profylaxe u IBD v přítomnosti dalšího rizikového faktoru bez užívání OC se řídí dle hladiny D dimerů.
- MTX nezvyšuje riziko VTE u pacientů s IBD. Thalidomid výrazně zvyšuje riziko VTE u pacientů s myelomem, výše rizika u pacientů s IBD není přesně známá.
- Léčba VTE je stejná jako u non-IBD pacientů. O délce a způsobu léčby rozhoduje hematolog.

13.1 Riziko tromboembolických komplikací (VTE) u IBD

IBD patří mezi trombofilní stavy [163]. Pacienti s IBD mají přibližně 3x vyšší riziko vzniku VTE komplikací ve srov-

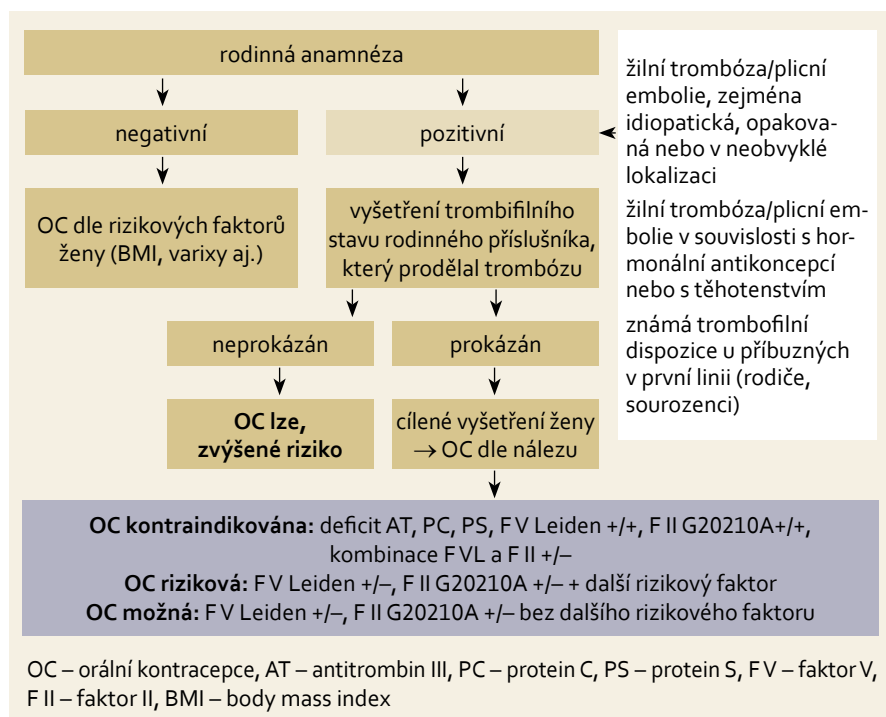


Schéma 5. Volba orální kontracepce dle rodinné anamnézy (navazuje na schéma 4 v případě negativní osobní anamnézy).

Scheme 5. Selection of oral contraception according to family history (continues from scheme 4 in case of negative personal history).

nání se zdravou populací. Relativní riziko se zvyšuje až na 15násobek v době relapsu onemocnění [164,165]. Zvýšené riziko představuje hlavně imobilizace během hospitalizace a exacerbace zánětu [166].

U každého pacienta s IBD by měla být známa podrobná osobní, rodinná a farmakologická anamnéza s ohledem na rizikové faktory trombozy. Nejvyšší riziko je u pacientů s aktivitou onemocnění v kolon a pozitivní rodinnou či osobní anamnézou trombozy a dalšími rizikovými faktory (tab. 12).

MTX, jakožto antagonist a kyseliny listové, vede ke zvýšení hladiny homocysteinu. Ačkoli hyperhomocysteinémie je rizikovým faktorem VTE, nebyl u pacientů s IBD prokázán vztah mezi hyperhomocysteinémií a VTE. Respektive IBD pacienti, kteří prodělali VTE, neměli vyšší výskyt hyperhomocysteinémie [167,168].

Metaanalýzy prokázaly protrombogenní efekt thalidomidu u pacientů s mnohočetným myelomem [169].

Výše rizika VTE u pacientů s IBD, užívajících thalidomid, není přesně známá [164,170].

U adolescentních pacientek s IBD přistupuje jako další riziko VTE druh OC.

13.2 OC a riziko VTE

Riziko VTE je nejvyšší v prvním roce užívání OC [171] a koreluje s dávkou estrogenu (nižší riziko je při dávkách ethinylestradiolu pod 50 µg) a s typem gestagenu – je nižší u gestagenů 2. generace (levonorgestrel) než u 3. generace (desogestrel, gestor, cyproteron acetát, drospirenon). OC navozuje získanou rezistenci k aktivovanému proteinu C, pokles proteinu S, vzestup hladiny fibrinogenu, faktorů VIII a X, vede ke zvýšení viskozity krve, adheze a agregace trombocytů.

Podle souhrnné analýzy dostupné z literatury je riziko VTE spojené s OC v průměru 3,5× vyšší a platí pro všechny kombinované antikoncepční přípravky. Narůstá však prudce s přítomností vro-

zených trombofilních rizik (např. OC společně s heterozygotní Leidenskou mutací zvyšuje riziko 25–30×, s homozygotní mutací až 60×, s heterozygotní mutací v genu pro protrombin 20210A 16× a s vysokou hladinou faktoru VIII 10×).

Antikoncepce čistě gestagenním přípravkem není spojena se signifikantním zvýšením VTE u žen bez vrozeného trombofilního rizika.

13.3 OC a riziko VTE u pacientek s IBD

Užívání OC posunuje pacientky s IBD do vyššího rizika tromboembolické choroby. Toto riziko se významně zvyšuje při použití OC s estrogenní složkou zejména v souvislosti s dalšími rizikovými faktory (tab. 12). Proto je třeba u každé pacientky s IBD provést před nasazením OC důkladné odebrání rodinné a osobní anamnézy se zaměřením na výskyt VTE. Při pozitivní anamnéze je indikováno vyšetření hematologem, který rozhodne na základě dalších vyšetření (tab. 13), zda se jedná o trombofilní stav. Adolescentní dívky s trombofilním stavem mají relativní kontraindikaci k užívání kombinované OC [172] (schéma 4 a 5).

Pacientky s IBD je třeba upozornit na možnost snížené účinnosti či event. selhání OC v důsledku ovlivnění resorpce při aktivním onemocnění (snížení absorpční plochy, urychlení pasáže, užívání ATB).

13.4 Prevence a profylaxe VTE u IBD

Prevencí VTE se rozumí situace, kdy pacient nikdy neprodělal VTE komplikaci. Profylaxí se rozumí situace, kdy pacient již dříve VTE komplikaci prodělal. Indikace antikoagulační profylaxe nejsou v současné době definovány žádnou klinickou studií. Doporučení farmakologické i nefarmakologické prevence VTE jsou v praxi málo používána z důvodu nedostatečného povědomí o rizicích VTE nebo obav z nedostatečné bezpečnosti léčby [173].

Tab. 14. Kontraindikace podání nízkomolekulárního heparinu (LMWH).

Tab. 14. Contraindications for administration of low-molecular weight heparin.

Kontraindikace podání LMWH (dle SPC)

alergie

anamnéza HIT
(heparinem indukovaná trombopenie)trombocyty < 80 × 10⁹/l

klinicky významné vrozené nebo získané krvácivé onemocnění

jícnové varixy

aktivní vředová choroba

renální insuficience

těžká jaterní léze

nekorigovaná hypertenze

endokarditida

U pacientů s IBD bez dalšího rizikového faktoru se paušálně podávání prevence VTE nedoporučuje. Pokud bude pacientka s aktivním IBD užívat OC, měla by být v přítomnosti dalšího rizikového faktoru (tab. 12) zajištěna antitrombotickou prevencí nízkomolekulárním heparinem (LMWH) po dobu trvání rizikových faktorů. Průkaz pozitivivity D dimerů v tomto případě není nutný. U pacientek s aktivním IBD a rizikovým faktorem (tab. 12) bez užívání OC je profylaktická léčba LMWH indikována při pozitivitě D dimerů (nutno monitorovat). Existují stavy, kdy je léčba LMWH kontraindikována (tab. 14).

U pacientů s IBD se středně těžkým krvácením z GIT nezvyšuje farmakologická profylaxe riziko dalšího krvácení. U pacientů s těžkým krvácením z GIT jsou metodou profylaxe nefarmakologické postupy. Mezi nefarmakologická preventivní opatření VTE patří: udržení remise, nekouřit, nefarmakologické metody kontracepce, dostatečná substituce vit B₆ a B₁₂, dostatečná hydratace, redukce obezity, při hospitalizaci časná mobilizace, kompresivní punčochy, zvážení nutnosti centrálního žilního katetru.

13.5 Léčba VTE u IBD

Léčba VTE je stejná jako u non-IBD pacientů. U pediatrických pacientů s remisí IBD a první epizodou VTE, v důsledku nesouvisejících vratných provokujících faktorů, je doporučována antikoagulační terapie po dobu min. 3 měsíců nebo 1 měsíc po odstranění příčiny VTE. O délce a způsobu léčby rozhoduje hematolog. V případě, že VTE vznikla v souvislosti s aktivitou IBD, je antikoagulační terapie doporučována po dobu min. 3 měsíců po dosažení remise [174].

Seznam zkratk

5-ASA – 5-aminosalicylová kyselina
6-MP – 6-merkaptopurin
6-MMP – 6-metylmerkaptopurin
6-TG – 6-thioguanin
6-TGN – 6-thioguanin nukleotid
ACD – anémie chronických chorob
ADA – adalimumab
AIH – autoimunní hepatitida
ANA – antinukleární protilátky
anti-TNF – protilátky proti TNF (tumor nekrotizující faktor)
APC-R – APC-rezistence
APTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas
ASC – těžká akutní kolitida
AT – antitrombin III
ATB – antibiotika
ATI – protilátky proti léčivu
AZA – azathioprin
BL – biologická léčba
BM – bazální metabolismus
BMI – body mass index
BS – biosimilární léčiva
CD – Crohnova nemoc
CGD – chronická granulomatóza
CMV – cytomegalovirus
CRP – C reaktivní protein
CsA – cyklosporin A
CT – počítačová tomografie
EBV – virus Epstein-Baarové
ECCO – Evropská společnost pro Crohnovu nemoc a ulcerózní kolitidu
EEV – exkluzivní enterální výživa
EMA – Evropská léková agentura
EPO – erythropoetin
ERCP – endoskopická retrogradní cholangiopankreatikografie
ESPGHAN – Evropská společnost pro dětskou gastroenterologii, hepatologii a výživu
EUA – vyšetření v celkové anestezii
EUS – endoskopická ultrasonografie
EV – enterální výživa
FBG – fibrinogen

F II, V, VIII – faktor II, V, VIII
GIT – gastrointestinální trakt
H1N1 – virus chřipky A
Hb – hemoglobin
HBV – virus hepatitidy B
HPV – lidský papilomavirus
HSTCL – hepatosplenický T buněčný lymfom
IBD – idiopatické střevní záněty
ID – deficit železa
IDA – anémie z deficitu železa
IFX – infliximab
IgG1 – podtřída imunoglobulinu G
IGRA – interferon gamma releasing assay
IL – interleukin
IPAA – ileoanální pouch
IPEX – imunitní dysregulace, polyendokrinopatie, enteropatie, X-vázaná
KO + dif. – krevní obraz a diferencální rozpočet
LIFT – ligace intersfinkterického traktu píštěle
LMWH – nízkomolekulární heparin
KS – kortikosteroidy
MAF – plastika slizničním lalokem
MR – magnetická rezonance
MRCP – magnetická rezonanční cholangiopankreatografie
MTX – metotrexát
NASPGHAN – Severoamerická společnost pro dětskou gastroenterologii, hepatologii a výživu
NBT – Nitro blue tetrazolium test
NHL – non-Hodgkinův lymfom
OC – orální kontracepce
OFG – orofaciální granulomatóza
PC – protein C
PCD – perianální Crohnova nemoc
PCDAI – index aktivity Crohnovy nemoci u dětí
PDAI – index aktivity perianální Crohnovy nemoci
p.o. – perorální
PS – protein S
PSC (PSC-IBD)/ASC – primární sklerozující cholangitida, autoimunní sklerozující cholangitida
PT – protrombinový čas
PV – pyostomatitis vegetans
QoL – kvalita života
RDW – šíře distribuce erytrocytů
REE – klidový výdej energie
RS – refeeding syndrom
SLE – systémový lupus erythematodes
SÚKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv
sTfR – solubilní transferinový receptor
T0, T2, T6 – týden 0, 2, 6
TBC – tuberkulóza
TfS – saturace transferinu
TH – tělesná hmotnost
TL – trough levels (hladiny léčiva)
TNF-α – tumor nekrotizující faktor alfa
TPMT – thioipurinmetyltransferáza

UC – ulcerózní kolitida, idiopatická proktokolitida
 UDCA – ursodeoxycholová kyselina
 VTE – hluboká žilní trombóza
 VZV – virus varicella-zoster
 WHO/FAO – World Health Organization/Food and Agriculture Organization
 XIAP – X-vázaný gen pro inhibitor apoptického proteinu

Literatura

- Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis*; 8(10): 1179–1207. doi: 10.1016/j.crohns.2014.04.005.
- Grover Z, Muir R, Lewindon P. Exclusive enteral nutrition induces early clinical, mucosal and transmural remission in paediatric Crohn's disease. *J Gastroenterol* 2014; 49(4): 638–645. doi: 10.1007/s00535-013-0815-0.
- Gupta K, Noble A, Kachelries KE et al. A novel enteral nutrition protocol for the treatment of pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19(7): 1374–1378. doi: 10.1097/MIB.0b013e318281321b.
- Braegger C, Decsi T, Dias JA et al. Practical approach to paediatric enteral nutrition: a comment by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51(1): 110–122. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181d336d2.
- Critch J, Day AS, Otley A et al. Use of enteral nutrition for the control of intestinal inflammation in pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54(2): 298–305. doi: 10.1097/MPG.0b013e318235b397.
- Hill RJ, Lewindon PJ, Withers GD et al. Ability of commonly used prediction equations to predict resting energy expenditure in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(7): 1587–1593. doi: 10.1002/ibd.21518.
- World Health Organization. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. Spain: WHO 2015: 38.
- Wong SH, Gao Q, Tsoi KK et al. Effect of immunosuppressive therapy on interferon gamma release assay for latent tuberculosis screening in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2016; 71(1): 64–72. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207811.
- Sester M, Kampmann B. What defines latent infection with Mycobacterium tuberculosis in patients with autoimmune diseases? *Thorax* 2016; 71(1): 3–4. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207991.
- National Institute for Health and Care Excellence. Tuberculosis. NICE guideline [NG33]. NICE 2016
- British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF-alpha treatment. *Thorax* 2005; 60(10): 800–805.
- Hyams JS, Griffiths A, Markowitz J et al. Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2012; 143(2): 365–374. doi: 10.1053/j.gastro.2012.04.046.
- Adamcová M, Bajer M, Bajerová K et al. Doporučení Pracovní skupiny dětské gastroenterologie a výživy ČPS pro diagnostiku a léčbu nespecifických střevních zánětů u dětí. *Čes-slov Pediatr* 2012; 67 (Suppl 2): 1–48.
- Lukáš M. Doporučení pro podávání biologické léčby u idiopatických střevních zánětů – doplněk ke druhému vydání. *Gastro Hepatol* 2013; 67(4): 303–305.
- European medicines agency. Biosimilar medicines 2012. [online]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/document_listing/document_listing_000318.jsp.
- Weise M, Bielsky MC, De Smet K et al. Biosimilars – why terminology matters. *Nat Biotechnol* 2011; 29(8): 690–693. doi: 10.1038/nbt.1936.
- Keil R, Wasserbauer M, Zádorová Z et al. Clinical monitoring: infliximab biosimilar CT-P13 in the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51(9): 1062–1068. doi: 10.3109/00365521.2016.1149883.
- Smits LJ, Derikx LA, de Jong DJ et al. Clinical outcomes following a switch from Remicade® to the biosimilar CT-P13 in inflammatory bowel disease patients: a prospective observational cohort study. *J Crohns Colitis* 2016; 10(11): 1287–1293.
- Farkas K, Rutka M, Golovics PA et al. Efficacy of infliximab biosimilar CT-P13 induction therapy on mucosal healing in ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2016; 10(11): 1273–1278.
- Gecse KB, Lovász BD, Farkas K et al. Efficacy and safety of the biosimilar infliximab CT-P13 treatment in inflammatory bowel diseases: a prospective, multicentre, nationwide cohort. *J Crohns Colitis* 2016; 10(2): 133–140. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv220.
- Sieczkowska J, Jarzębicka D, Banaszkiwicz A et al. Switching between infliximab originator and biosimilar in paediatric patients with inflammatory bowel disease. preliminary observations. *J Crohns Colitis* 2016; 10(2): 127–132. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv233.
- Radin M, Sciascia S, Roccatello D et al. Infliximab biosimilars in the treatment of inflammatory bowel diseases: a systematic review. *BioDrugs* 2017; 31(1): 37–49. doi: 10.1007/s40259-016-0206-1.
- de Ridder L, Waterman M, Turner D et al. Use of biosimilars in paediatric inflammatory bowel disease: a position statement of the ESPGHAN Paediatric IBD Porto Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 61(4): 503–508. doi: 10.1097/MPG.0000000000000903.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146(1): 85–95. doi: 10.1053/j.gastro.2013.05.048.
- Merras-Salmio L, Kolho KL. Golimumab therapy in six patients with severe pediatric onset crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 63(3): 344–347. doi: 10.1097/MPG.0000000000001165.
- Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrence IC et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007; 357(3): 239–250.
- Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013; 369(8): 699–710. doi: 10.1056/NEJMoa1215734.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013; 369(8): 711–721. doi: 10.1056/NEJMoa1215739.
- Singh N, Patel M, Rabizadeh S et al. Vedolizumab use in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2015; 148(4): S72. Abstract 321
- Conrad MA, Stein R, Maxwell EC et al. The use of vedolizumab for treatment of severe pediatric inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2015; 148(4): S72. Abstract 322.
- Kane SV, Horst S, Sandborn WJ et al. Natalizumab for moderate to severe Crohn's disease in clinical practice: the Mayo Clinic Rochester experience. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18(12): 2203–2208. doi: 10.1002/ibd.22943.
- Bloomgren G, Richman S, Hotermans C et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012; 366(20): 1870–1880. doi: 10.1056/NEJMoa1107829.
- van Deventer SJ, Tami JA, Wedel MK. A randomised, controlled, double blind, es-

- calating dose study of alicaforsen enema in active ulcerative colitis. *Gut* 2004; 53(11): 1646–1651.
34. Rutgeerts PJ, Fedorak RN, Hommes DW et al. A randomised phase I study of etrolizumab (rhuMAB beta7) in moderate to severe ulcerative colitis. *Gut* 2013; 62(8): 1122–1130. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301769.
35. Landells I, Marano C, Hsu MC et al. Ustekinumab in adolescent patients age 12 to 17 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of the randomized phase 3 CADMUS study. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73(4): 594–603. doi: 10.1016/j.jaad.2015.07.002.
36. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med* 2012; 367(16): 1519–1528. doi: 10.1056/NEJMoa1203572.
37. Cameron FL, Garrick V, Russell RK. Ustekinumab in treatment of refractory paediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62(3): e30. doi: 10.1097/MPG.0000000000000608.
38. Bishop C, Simon H, Suskind D et al. Ustekinumab in pediatric Crohn disease patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 63(3): 348–351. doi: 10.1097/MPG.0000000000001146.
39. Rinawi F, Rosenbach Y, Assa A et al. Ustekinumab for resistant pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62(4): 34–35. doi: 10.1097/MPG.0000000000000503.
40. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2012; 367(7): 616–624. doi: 10.1056/NEJMoa1112168.
41. Reinisch W, de Villiers W, Bene L et al. Fontolizumab in moderate to severe Crohn's disease: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose study. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16(2): 233–242. doi: 10.1002/ibd.21038.
42. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353(23): 2462–2476.
43. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9317): 1541–1549.
44. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350(9): 876–885.
45. Ferrante M, Vermeire S, Fidler H et al. Long-term outcome after infliximab for refractory ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2008; 2(3): 219–225. doi: 10.1016/j.crohns.2008.03.004.
46. Teisner AS, Ainsworth MA, Brynskov J. Long-term effects and colectomy rates in ulcerative colitis patients treated with infliximab: a Danish single center experience. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45(12): 1457–1463. doi: 10.3109/00365521.2010.510572.
47. Oussalah A, Evesque L, Laharie D et al. A multicenter experience with infliximab for ulcerative colitis: outcomes and predictors of response, optimization, colectomy, and hospitalization. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(12): 2617–2625. doi: 10.1038/ajg.2010.345.
48. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132(1): 52–65.
49. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146(12): 829–838.
50. Karmiris K, Paintaud G, Noman M et al. Influence of trough serum levels and immunogenicity on long-term outcome of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2009; 137(5): 1628–1640. doi: 10.1053/j.gastro.2009.07.062.
51. Löfberg R, Louis EV, Reinisch W et al. Adalimumab produces clinical remission and reduces extraintestinal manifestations in Crohn's disease: results from CARE. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18(1): 1–9. doi: 10.1002/ibd.21663.
52. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomized controlled trial. *Gut* 2011; 60(6): 780–787. doi: 10.1136/gut.2010.221127.
53. Bálint A, Farkas K, Palatka K et al. Efficacy and safety of adalimumab in ulcerative colitis refractory to conventional therapy in routine clinical practice. *J Crohns Colitis* 2016; 10(1): 26–30. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv169.
54. Christensen KR, Steenholdt C, Brynskov J. Clinical outcome of adalimumab therapy in patients with ulcerative colitis previously treated with infliximab: a Danish single-center cohort study. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50(8): 1018–1024. doi: 10.3109/00365521.2015.1019558.
55. Gisbert JP, Panés J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(3): 760–767. doi: 10.1038/ajg.2008.88.
56. Caspersen S, Elkjaer M, Riis L. Infliximab for inflammatory bowel disease in Denmark 1999–2005: clinical outcome and follow-up evaluation of malignancy and mortality. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6(11): 1212–1217. doi: 10.1016/j.cgh.2008.05.010.
57. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut* 2009; 58(4): 492–500. doi: 10.1136/gut.2008.155812.
58. Bendtzen K, Geborek P, Svenson M et al. Individualized monitoring of drug bioavailability and immunogenicity in rheumatoid arthritis patients treated with the tumor necrosis factor alpha inhibitor infliximab. *Arthritis Rheum* 2006; 54(12): 3782–3789.
59. Fasanmade AA, Adedokun OJ, Ford J et al. Population pharmacokinetic analysis of infliximab in patients with ulcerative colitis. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65(12): 1211–1228. doi: 10.1007/s00228-009-0718-4.
60. Brandse JF, Mathôt RA, van der Kleij D et al. Pharmacokinetic features and presence of antidrug antibodies associate with response to infliximab induction therapy in patients with moderate to severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14(2): 251–258. doi: 10.1016/j.cgh.2015.10.029.
61. Yarur AJ, Jain A, Sussman DA et al. The association of tissue anti-TNF drug levels with serological and endoscopic disease activity in inflammatory bowel disease: the ATLAS study. *Gut* 2016; 65(2): 249–255. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308099.
62. Paul S, Moreau AC, Del Tedesco E et al. Pharmacokinetics of adalimumab in inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20(7): 1288–1295. doi: 10.1097/MIB.0000000000000037.
63. Adedokun OJ, Sandborn WJ, Feagan BG et al. Association between serum concentration of infliximab and efficacy in adult patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 147(6): 1296–1307. doi: 10.1053/j.gastro.2014.08.035.
64. Cornillie F, Hanauer SB, Diamond RH et al. Postinduction serum infliximab trough level and decrease of C-reactive protein level are associated with durable sustained response to infliximab: a retrospective analysis of the ACCENT I trial. *Gut* 2014; 63(11): 1721–1727. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304094.

65. Mazor Y, Almog R, Kopylov U. Adalimumab drug and antibody levels as predictors of clinical and laboratory response in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40(6): 620–628. doi: 10.1111/apt.12869.
66. Bortlik M, Duricova D, Malickova K et al. Infliximab trough levels may predict sustained response to infliximab in patients with Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7(9): 736–743. doi: 10.1016/j.crohns.2012.10.019.
67. Ungar B, Levy I, Yavne Y et al. Optimizing anti-TNF-alpha therapy: serum levels of infliximab and adalimumab are associated with mucosal healing in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14(4): 550–557. doi: 10.1016/j.cgh.2015.10.025.
68. Vande Casteele N, Khanna R, Levesque BG et al. The relationship between infliximab concentrations, antibodies to infliximab and disease activity in Crohn's disease. *Gut* 2015; 64(10): 1539–1545. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307883.
69. Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen OØ et al. Individualised therapy is more cost-effective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF treatment: a randomised, controlled trial. *Gut* 2014; 63(6): 919–927. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305279.
70. Roblin X, Marotte H, Rinaudo M et al. Association between pharmacokinetics of adalimumab and mucosal healing in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12(1): 80–84. doi: 10.1016/j.cgh.2013.07.010.
71. Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2015; 148(7): 1320–1329. doi: 10.1053/j.gastro.2015.02.031.
72. Vaughn BP, Martinez-Vazquez M, Patwardhan VR et al. Proactive therapeutic concentration monitoring of infliximab may improve outcomes for patients with inflammatory bowel disease: results from a pilot observational study. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20(11): 1996–2003. doi: 10.1097/MIB.0000000000000156.
73. Afff W, Loftus EV Jr, Faubion WA et al. Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(5): 1133–1139. doi: 10.1038/ajg.2010.9.
74. Roblin X, Rinaudo M, Del Tedesco E et al. Development of an algorithm incorporating pharmacokinetics of adalimumab in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 2014; 109(8): 1250–1256. doi: 10.1038/ajg.2014.146.
75. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11(3): 286–292. doi: 10.1016/j.cgh.2012.11.011.
76. Zelinkova Z, van der Ent C, Bruin KF et al. Effects of discontinuing anti-tumor necrosis factor therapy during pregnancy on the course of inflammatory bowel disease and neonatal exposure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11(3): 318–321. doi: 10.1016/j.cgh.2012.10.024.
77. Bortlik M, Machkova N, Duricova D et al. Pregnancy and newborn outcome of mothers with inflammatory bowel diseases exposed to anti-TNF-alpha therapy during pregnancy: three-center study. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48(8): 951–958. doi: 10.3109/00365521.2013.812141.
78. Yarur AJ, Abreu MT, Deshpande AR et al. Therapeutic drug monitoring in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20(13): 3475–3484. doi: 10.3748/wjg.v20.i13.3475.
79. Nguyen TV, Vu DH, Nguyen TM et al. Exploring associations of 6-thioguanine nucleotide levels and other predictive factors with therapeutic response to azathioprine in pediatric patients with IBD using multilevel analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19(11): 2404–2410. doi: 10.1097/MIB.0b013e3182a508c6.
80. Nguyen TV, Nguyen TM, Lachaux A et al. Usefulness of thiopurine metabolites in predicting azathioprine resistance in pediatric IBD patients. *J Clin Pharmacol* 2013; 53(9): 900–908. doi: 10.1002/jcph.134.
81. Konidari A, Anagnostopoulos A, Bonnett LJ et al. Thiopurine monitoring in children with inflammatory bowel disease: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 78(3): 467–476. doi: 10.1111/bcp.12365.
82. Lee MN, Kang B, Choi SY et al. Relationship between azathioprine dosage, 6-thioguanine nucleotide levels, and therapeutic response in pediatric patients with IBD treated with azathioprine. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21(5): 1054–1062. doi: 10.1097/MIB.0000000000000347.
83. Shale MJ, Riley SA. Studies of compliance with delayed-release mesalazine therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18(2): 191–198.
84. Geary RB, Barclay ML. Azathioprine and 6-mercaptopurine pharmacogenetics and metabolite monitoring in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20(8): 1149–1157.
85. Roter DL, Hall JA, Merisca R et al. Effectiveness of interventions to improve patient compliance: a meta-analysis. *Med Care* 1998; 36(8): 1138–1161.
86. Bernal I, Domènech E, Garcia-Planella E et al. Medication-taking behavior in a cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2006; 51(12): 2165–2169.
87. Levine A, Turner D. Combined azithromycin and metronidazole therapy is effective in inducing remission in pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2011; 5(3): 222–226. doi: 10.1016/j.crohns.2011.01.006.
88. Jewell DP, Lennard-Jones JE. Oral cyclosporin for chronic active Crohn's disease: a multicenter controlled trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994; 6(6): 499–506.
89. Sandborn WJ. Preliminary report on the use of oral tacrolimus (FK506) in the treatment of complicated proximal small bowel and fistulizing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1997; 92(5): 876–879.
90. Rice SA, Woo PN, El-Omar E et al. Topical tacrolimus 0.1% ointment for treatment of cutaneous Crohn's Disease. *BMC Res Notes* 2013; 6: 19. doi: 10.1186/1756-0500-6-19.
91. Fickert P, Hinterleitner TA, Wenzl HH et al. Mycophenolate mofetil in patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(12): 2529–2532.
92. Yamamoto S, Nakase H, Mikami S et al. Long-term effect of tacrolimus therapy in patients with refractory ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28(5): 589–597. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03764.x.
93. Lazzerini M, Martelossi S, Marchetti F et al. Efficacy and safety of thalidomide in children and young adults with intractable inflammatory bowel disease: long-term results. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25(4): 419–427.
94. Korzenik JR, Dieckgraefe BK, Valentine JF et al. Sargramostim for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005; 352(21): 2193–2201.
95. Fukuda Y, Matsui T, Suzuki Y et al. Adsorptive granulocyte and monocyte apheresis for refractory Crohn's disease: an open multicenter prospective study. *J Gastroenterol* 2004; 39(12): 1158–1164.
96. Cassinotti A, Annaloro C, Ardizzone S et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation without CD34+ cell selection in refractory Crohn's disease. *Gut* 2008; 57(2): 211–217.
97. Turner D, Levine A, Kolho KL et al. Combination of oral antibiotics may be

- effective in severe pediatric ulcerative colitis: a preliminary report. *J Crohns Colitis* 2014; 8(11): 1464–1470. doi: 10.1016/j.crohns.2014.05.010.
- 98.** Message L1, Bourreille A, Laharie D et al. Efficacy of intravenous cyclosporin in moderately severe ulcerative colitis refractory to steroids. *Gastroenterol Clin Biol* 2005; 29(3): 231–235.
- 99.** Dhillon AS, Harris AW. A prospective audit of the use of tacrolimus in patients with refractory subacute ulcerative colitis in a district general hospital. *Gut* 2014; 63 (Suppl 1): A66. Abstract PTU-063.
- 100.** Ogata H, Matsui T, Nakamura M et al. A randomised dose finding study of oral tacrolimus (FK506) therapy in refractory ulcerative colitis. *Gut* 2006; 55(9): 1255–1262.
- 101.** Lawrance IC, Copeland TS. Rectal tacrolimus in the treatment of resistant ulcerative proctitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28(10): 1214–1220. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03841.x.
- 102.** Orth T, Peters M, Schlaak JF et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine in patients with chronic active ulcerative colitis: a 12-month pilot study. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(5): 1201–1207.
- 103.** Lang A, Salomon N, Wu JC et al. Curcumin in combination with mesalamine induces remission in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis in a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13(8): 1444–1449. doi: 10.1016/j.cgh.2015.02.019.
- 104.** Shimoyama T, Sawada K, Hiwatashi N et al. Safety and efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis in patients with active ulcerative colitis: a multicenter study. *J Clin Apher* 2001; 16(1): 1–9.
- 105.** Ditschkowski M, Einsele H, Schwerdtfeger R et al. Improvement of inflammatory bowel disease after allogeneic stem-cell transplantation. *Transplantation* 2003; 75(10): 1745–1747.
- 106.** Lazzzerini M, Bramuzzo M, Ventura A. Association between orofacial granulomatosis and Crohn's disease in children: systematic review. *World J Gastroenterol* 2014; 20(23): 7497–7504. doi: 10.3748/wjg.v20.i23.7497.
- 107.** Hagen JW, Swoger JM, Grandinetti LM. Cutaneous Manifestations of Crohn Disease. *Dermatol Clin* 2015; 33(3): 417–431. doi: 10.1016/j.det.2015.03.007.
- 108.** Marcoval J, Penín RM. Histopathological features of orofacial granulomatosis. *Am J Dermatopathol* 2016; 38(3): 194–200. doi: 10.1097/DAD.0000000000000343.
- 109.** White A, Nunes C, Escudier M et al. Improvement in orofacial granulomatosis on a cinnamon- and benzoate-free diet. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12(6): 508–514.
- 110.** Campbell H, Escudier MP, Brostoff J et al. Dietary intervention for oral allergy syndrome as a treatment in orofacial granulomatosis: a new approach? *J Oral Pathol Med* 2013; 42(7): 517–522. doi: 10.1111/jop.12041.
- 111.** Al-Hamad A, Porter S, Fedele S. Orofacial granulomatosis. *Dermatol Clin* 2015; 33(3): 433–446. doi: 10.1016/j.det.2015.03.008.
- 112.** Uhlig HH, Schwerdt T, Koletzko S et al. The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2014; 147(5): 990–1007. doi: 10.1053/j.gastro.2014.07.023.
- 113.** Faubion WA Jr, Loftus EV, Sandborn WJ et al. Pediatric "PSC-IBD": a descriptive report of associated inflammatory bowel disease among pediatric patients with PSC. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33(3): 296–300.
- 114.** Chapman R, Fevery J, Kalloo A et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010; 51(2): 660–678. doi: 10.1002/hep.23294.
- 115.** European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009; 51(2): 237–267. doi: 10.1016/j.jhep.2009.04.009.
- 116.** Kerkar N, Miloh T. Sclerosing cholangitis: pediatric perspective. *Curr Gastroenterol Rep* 2010; 12(3): 195–202. doi: 10.1007/s11894-010-0104-5.
- 117.** Bajér L, Kamenář D, Sticová E et al. Idiopatický střevní zánět u pacientů s primární sklerozující cholangitidou – samostatný fenotyp IBD. *Gastroent Hepatol* 2014; 68(1): 24–35.
- 118.** Miloh T, Bulut P. Primary sclerosing cholangitis during childhood and adolescence. *Clinical Liver Disease* 2013; 2(5): 215–218. doi: 10.1002/cld.251
- 119.** Rossi G, Sciveres M, Maruzzelli L et al. Diagnosis of sclerosing cholangitis in children: blinded, comparative study of magnetic resonance versus endoscopic cholangiography. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013; 37(6): 596–601. doi: 10.1016/j.clinre.2013.05.014.
- 120.** Mamula P, Markowitz JE, Baldasano RN. *Pediatric inflammatory bowel disease*. 2nd ed. New York: Springer-Verlag 2013: 592.
- 121.** Dezsőfi A, Baumann U, Dhawan A et al. Liver biopsy in children: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 60(3): 408–420. doi: 10.1097/MPG.0000000000000632.
- 122.** Hommes DW, Erkelens W, Ponsioen C et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized study of infliximab in primary sclerosing cholangitis. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42(5): 522–526. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181662426.
- 123.** Shi J, Li Z, Zeng X et al. Ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Hepatology* 2009; 39(9): 865–873. doi: 10.1111/j.1872-034X.2009.00527.x.
- 124.** Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2009; 50(3): 808–814. doi: 10.1002/hep.23082.
- 125.** Nevoral, J. *Praktická pediatriká gastroenterologie, hepatologie a výživa*. Praha: Mladá fronta 2013: 677.
- 126.** Dhawan A. *Concise pediatric and adolescent hepatology*. London: Karger 2012: 264.
- 127.** Ibrahim SH, Lindor KD. Current management of primary sclerosing cholangitis in pediatric patients. *Paediatr Drugs* 2011; 13(2): 87–95. doi: 10.2165/11586500-000000000000000000000.
- 128.** Tabibian JH, Weeding E, Jorgensen RA et al. Randomised clinical trial: vancomycin or metronidazole in patients with primary sclerosing cholangitis – a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37(6): 604–612. doi: 10.1111/apt.12232.
- 129.** Abarbanel DN, Seki SM, Davies Y et al. Immunomodulatory effect of vancomycin on Treg in pediatric inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. *J Clin Immunol* 2013; 33(2): 397–406. doi: 10.1007/s10875-012-9801-1.
- 130.** Davies YK, Cox KM, Abdullah BA et al. Long-term treatment of primary sclerosing cholangitis in children with oral vancomycin: an immunomodulating antibiotic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47(1): 61–67. doi: 10.1097/MPG.0b013e31816fe9e95.
- 131.** Miloh T, Anand R, Yin W et al. Pediatric liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Liver Transpl* 2011; 17(8): 925–933. doi: 10.1002/lt.22320.
- 132.** Ali AH, Carey EJ, Lindor KD. Current research on the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Intractable Rare Dis Res* 2015; 4(1): 1–6. doi: 10.5582/irdr.2014.01018.
- 133.** Keljo DJ, Markowitz J, Langton C et al. Course and treatment of perianal disease in children newly diagnosed with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15(3): 383–387. doi: 10.1002/ibd.20767.
- 134.** de Zoeten EF, Pasternak BA, Mattei P et al. Diagnosis and treatment of perianal Crohn disease: NASPGHAN clinical report and consensus statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 57(3): 401–412. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182a025ee.

- 135.** Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG et al. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003; 125(5): 1508–1530.
- 136.** Gecse KB, Bemelman W, Kamm MA et al. A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulising Crohn's disease. *Gut* 2014; 63(9): 1381–1392. doi: 10.1136/gutjnl-2013-306709.
- 137.** Van Assche G, Dignass A, Reinisch W et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis* 2010; 4(1): 63–101.
- 138.** Soltani A, Kaiser AM. Endorectal advancement flap for cryptoglandular or Crohn's fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum* 2010; 53(4): 486–495. doi: 10.1007/DCR.0b013e3181ce8b01.
- 139.** Rojanasakul A, Pattanaarun J, Sahakitrungruang C et al. Total anal sphincter saving technique for fistula-in-ano; the ligation of intersphincteric fistula tract. *J Med Assoc Thai* 2007; 90(3): 581–586.
- 140.** Abcarian AM, Estrada JJ, Park J et al. Ligation of intersphincteric fistula tract: early results of a pilot study. *Dis Colon Rectum* 2012; 55(7): 778–782. doi: 10.1097/DCR.0b013e318255ae8a.
- 141.** Realis Luc A, Clerico G, Ganio E et al. Lift for complex anal fistulae: the Colorectal Eporediensis Centre's experience. *Tech Coloproctol* 2012; 16: 82–83.
- 142.** Seemann NM, Elkadri A, Walters TD et al. The role of surgery for children with perianal Crohn's disease. *J Pediatr Surg* 2015; 50(1): 140–143. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2014.10.034.
- 143.** Yang Z, Wu Q, Wu K et al. Meta-analysis: pre-operative infliximab treatment and short-term post-operative complications in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31(4): 486–492. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04204.x.
- 144.** Turner D, Levine A, Escher JC et al. Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55(3): 340–361.
- 145.** Tilney HS, Constantinides V, Ioannides AS et al. Pouch-anal anastomosis vs straight ileoanal anastomosis in pediatric patients: a meta-analysis. *J Pediatr Surg* 2006; 41(11): 1799–1808.
- 146.** Seetharamaiah R, West BT, Ignash SJ et al. Outcomes in pediatric patients undergoing straight vs J pouch ileoanal anastomosis: a multicenter analysis. *J Pediatr Surg* 2009; 44(7): 1410–1417. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2009.01.006.
- 147.** Turner D, Travis SP, Griffiths AM et al. Consensus for managing acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review and joint statement from ECCO, ESPGHAN, and the Porto IBD Working Group of ESPGHAN. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(4): 574–588. doi: 10.1038/ajg.2010.481.
- 148.** Waljee A, Waljee J, Morris AM et al. Threefold increased risk of infertility: a meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis. *Gut* 2006; 55(11): 1575–1580.
- 149.** Rahier JF, Magro F, Abreu C et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014; 8(6): 443–468. doi: 10.1016/j.crohns.2013.12.013.
- 150.** Veereman-Wauters G, de Ridder L, Veres G et al. Risk of infection and prevention in pediatric patients with IBD: ESPGHAN IBD Porto Group commentary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54(6): 830–837. doi: 10.1097/MPG.0b013e31824d1438.
- 151.** Annese V, Beaugerie L, Egan L et al. European Evidence-based Consensus: inflammatory bowel disease and malignancies. *J Crohns Colitis* 2015; 9(11): 945–965. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv141.
- 152.** Magro F, Peyrin-Biroulet L, Sokol H et al. Extra-intestinal malignancies in inflammatory bowel disease: results of the 3rd ECCO Pathogenesis Scientific Workshop (III). *J Crohns Colitis* 2014; 8(1): 31–44. doi: 10.1016/j.crohns.2013.04.006.
- 153.** Siegel CA, Marden SM, Persing SM et al. Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7(8): 874–881. doi: 10.1016/j.cgh.2009.01.004.
- 154.** Mackey AC, Green L, Leptak C et al. Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease: update. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48(3): 386–388.
- 155.** Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 362(15): 1383–1395. doi: 10.1056/NEJMoa0904492.
- 156.** Russell RK, Wilson ML, Loganathan S et al. A British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition survey of the effectiveness and safety of adalimumab in children with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33(8): 946–953. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04603.x.
- 157.** Vande Casteele N, Gils A, Singh S et al. Antibody response to infliximab and its impact on pharmacokinetics can be transient. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(6): 962–971. doi: 10.1038/ajg.2013.12.
- 158.** Jones J, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L et al. Impact of concomitant immunomodulator treatment on efficacy and safety of anti-TNF therapy in Crohn's disease: a meta-analysis of placebo controlled trials with individual patient-level data. *Gastroenterology* 2013; 144(5): S179. Abstract 979.
- 159.** Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K et al. Adalimumab monotherapy and a combination with azathioprine for Crohn's disease: a prospective, randomized trial. *J Crohns Colitis* 2016; 10(11): 1259–1266.
- 160.** Kierkus J, Iwanczyk B, Wegner A et al. Efficacy infliximab with immunomodulator and infliximab alone of maintenance therapy in children with Crohn's disease – multicenter randomized study. *J Crohns Colitis* 2013; 7: S220–S221. Abstract P525.
- 161.** Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2015; 9(3): 211–222. doi: 10.1093/ecco-jcc/jju009.
- 162.** Goodhand JR, Kamperidis N, Rao A et al. Prevalence and management of anemia in children, adolescents, and adults with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18(3): 513–519. doi: 10.1002/ibd.21740.
- 163.** Giannotta M, Tapete G, Emmi G et al. Thrombosis in inflammatory bowel diseases: what's the link? *Thromb J* 2015; 13: 14. doi: 10.1186/s12959-015-0044-2.
- 164.** Zitomersky NL, Verhave M, Trenor CC 3rd. Thrombosis and inflammatory bowel disease: a call for improved awareness and prevention. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(1): 458–470. doi: 10.1002/ibd.21334.
- 165.** Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Female hormones and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22(2): 201–210.
- 166.** Nylund CM, Goudie A, Garza JM et al. Venous thrombotic events in hospitalized children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56(5): 485–491. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182801e43.
- 167.** Oussalah A, Gueant JL, Peyrin-Biroulet L. Meta-analysis: hyperhomocysteinaemia in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34(10): 1173–1184. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04864.x.
- 168.** Purnak T, Yuksek O. Overview of venous thrombosis in inflammatory bowel disease.

Inflamm Bowel Dis 2015; 21(5): 1195–1203. doi: 10.1097/MIB.0000000000000274.

169. El Accaoui RN, Shamseddeen WA, Taher AT. Thalidomide and thrombosis. A meta-analysis. Thromb Haemost 2007; 97(6): 1031–1036.

170. Zitomersky NL, Levine AE, Atkinson BJ et al. Risk factors, morbidity, and treatment of thrombosis in children and young adults with active inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2013; 57(3): 343–347. doi: 10.1097/MPG.0b013e31829ce5cd.

171. Winkler UH. Blood coagulation and oral contraceptives. A critical review. Contraception 1998; 57(3): 203–209.

172. Blickstein D, Blickstein I. Oral contraception and thrombophilia. Curr Opin Obstet Gynecol 2007; 19(4): 370–376.

173. Papa A, Gerardi V, Marzo M et al. Venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease: focus on prevention and treatment. World J Gastroenterol 2014; 20(12): 3173–3179. doi: 10.3748/wjg.v20.i12.3173.

174. Nguyen GC, Bernstein CN, Bitton A et al. Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian Association of Gastroenterology. Gastroenterology 2014; 146(3): 835–848. doi: 10.1053/j.gastro.2014.01.042.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy. The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE „uniform requirements“ for biomedical papers.

Doručeno/Submitted: 20. 10. 2016

Přijato/Accepted: 19. 1. 2017

doc. MUDr. Jiří Bronský, Ph.D.

Pediatriká klinika

2. LF UK a FN Motol

V Úvalu 84

150 06 Praha 5

jiri.bronsky@gmail.com